

UNIVERSIDAD



DE EXTREMADURA

TESIS DOCTORAL

**PREVALENCIA DE LA HIPERLIPOPROTEINEMIA (a) EN
PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ARTERIOPATIA
PERIFÉRICA**

Valentina Paloma Laguna Pardo

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS

2015

CON LA CONFORMIDAD DEL DIRECTOR :

Dr. Nicolás Roberto Robles Perez-Monteoliva

SIEMPRE, MÁS Y MEJOR

*A mi marido, por no cansarse nunca de
estar empezando siempre.*

AGRADECIMIENTOS

Desearía hacer constar de una manera especial mi agradecimiento y gratitud al Dr. Nicolas Roberto Robles Perez-Monteoliva , quien ha creído en mí durante casi veinte años, y en el último instante cuando ya descartaba realizar la tesis , me tendió una mano y me brindo una línea de trabajo atractiva que me enganchó y en la que hemos depositado muchas ilusiones de futuro.

Debo darle las gracias al Dr Juan Lopez Gomez médico analista del laboratorio de Análisis Clínico del Hospital Infanta Cristina de Badajoz por su amable colaboración, mostrándose siempre receptivo a todas las propuestas que se plantearon para el estudio. He encontrado en la Dra Nieves Alonso médico hematólogo del hospital, la complicidad y fuentes de información necesarias para la elaboración del proyecto, agradeciendo su respuesta fuera de horario habitual.

Quiero agradecer a mis compañeros del Servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar el reconocimiento de esta andadura en solitario para materializar un proyecto de futuro, siempre presente en nuestras conversaciones.

Gracias a las dos secretarias del Servicio de Cirugía Vascul ar, Maria del Mar Millán y Maria José Recio , por su

colaboración incondicional a pesar de la sobrecarga de trabajo que les supuso la citación de todos los pacientes y las explicaciones que en ocasiones les solicitaban. Cada paciente no presentado fue llamado telefónicamente para interesarnos por el motivo de la no asistencia , planteándoles cita alternativa si así lo deseaban. También quiero darle las gracias a la Auxiliar de Consultas Externas , Castora Moreno, por ayudarme a recoger candidatos para el estudio, participando del entusiasmo que el ampliar la serie suponía.

Agradezco a la Dirección Médica del Hospital Infanta Cristina de Badajoz su colaboración , por facilitarnos el trabajo poniendo a mi disposición los recursos materiales que fueron precisos, pertenecientes al área de Consultas Externas del Servicio de Cirugía Vasculat.

Y sobre todo a esos cientos de pacientes que se han desplazado desde lugares lejanos de la comunidad para participar en el estudio, de manera altruísta , sólo con el sentimiento de que podrían estar contribuyendo a mejorar el conocimiento de la enfermedad y así estar más cerca de una solución futura para las generaciones venideras.

Por último quisiera dedicarle mi gratitud a Carlos, mi marido, la persona que ha hecho posible que pudiera dedicarle toda mi energía a este trabajo que durante meses ha ocupado gran parte de mis días. Siempre retirando obstáculos cotidianos y dándome el ánimo que a veces me faltaba.

También desearía tener presente en este momento a mis hijos que son mi fuente de inspiración y orgullo.

Tengo que agradecerle a mis padres sus desvelos y apoyo incondicional durante tantos años hasta que la enfermedad del olvido les visitó para quedarse en su mente.

ABREVIATURAS

AA :	AMINOACIDOS
ACV :	ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR
APO(A) :	APOPROTEINA A
APO(B) :	APOPROTEINA B
ATP :	ADENOSIN TRIFOSFATO
CBS :	CISTATIONINA- β -SINTETASA
CI :	CLAUDICACION INTERMITENTE
EAC :	ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA.
EAP :	ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA.
EEII :	EXTREMIDADES INFERIORES.
ESC :	SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGIA.
FR :	FACTOR DE RIESGO
ICAM-1 :	INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE 1 O CD54 (CLUSTER DE DIFFERENTIATION)
IMC :	INDICE DE MASA CORPORAL
IL :	INTERLEUQUINA
ITB :	INDICE TOBILLO BRAZO
LP (A):	IPOPROTEINA A
MAC :	MOLECULA DE ADHESIÓN CELULAR.
MTHFR :	METIL-TETRAHIDROFOLATO REDUCTASA (?)
SEACV :	SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR.
SEMERGEN :	SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA.
SEMI :	SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA.
semFYC :	SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA DE FAMILIA Y COMUNITARIA
TASC :	TRANS-ATLANTIC INTER-SOCIETY CONSENSUS.
TGF :	FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE
VCAM-1 :	VASCULAR CELL ADHESION MOLECULE -1 O CD106

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA	5
1.2 FISIOPATOLOGÍA	9
1.3 PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA	12
1.4 FACTORES DE RIESGO VASCULAR	30
1.4.1 FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS	33
1.4.2 FACTORES RIESGO EMERGENTES	38
1.5 CARGA ARTERIOESCLERÓTICA: GROSOR MEDIO-INTIMAL	63
1.6 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO VASCULAR	67
2. OBJETIVOS	89
3. DISEÑO Y MÉTODOS	93
3.1 DISEÑO	95
3.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	95
3.1.2 DEFINICIÓN DE VARIABLES	97
3.2 MÉTODO	100
3.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	100
3.2.2 ASPECTOS ÉTICOS	100
3.2.3 POBLACIÓN	101
3.2.4 FACTORES DE RIESGO	103
3.2.5 ESTADIOS CLÍNICOS	104
3.2.6 SECTOR ARTERIAL AFECTADO	105
3.2.7 MEDICIONES DE CONSULTA	107
3.2.7.1 Parámetros antropométricos	107
3.2.7.2 Medición presión arterial	108
3.2.7.3 Medición del ITB	108

3.2.8 ESTUDIOS REALIZADOS	109
3.2.8.1 Estudio bioquímico	109
3.2.8.2 Estudio de imagen	112
3.2.9 ESTUDIO ESTADISTICO	114
4. RESULTADOS	121
4.1 ÍNDICE TOBILLO-BRAZO	123
4.2 LIPOPROTEINA A	124
4.3 HOMOCISTEINA	125
4.4 PERFIL LIPÍDICO	127
4.5 FILTRADO GLOMERULAR	128
4.6 CISTATINA C	129
4.7 GROSOR ÍNTIMO MEDIAL CAROTÍDEO	130
4.8 FIBRINÓGENO	132
4.9 PROTEINA C REACTIVA	133
4.10 DIMERO D	133
5. DISCUSIÓN	135
6. CONCLUSIONES	147
BIBLIOGRAFÍA	151
ANEXOS	201
TABLAS	209
FIGURAS	211

1. INTRODUCCIÓN

La especialidad de Angiología y Cirugía Vascul ar fue reconocida en España en el RD 2015/1978 y desde entonces han transcurrido ya más de tres décadas haciendo frente a esa enorme lacra del siglo XX, que ha sido la enfermedad arterial degenerativa crónica, cuya causa más común es la aterosclerosis. Aún cuando la aterosclerosis tiene distintos órganos diana, algunos de los cuales generan elevados datos de mortalidad, como es fundamentalmente la enfermedad coronaria o cerebrovascular, la enfermedad arterial periférica ofrece unas particularidades, que la hacen merecedora de un capítulo de estudio independiente.

Existen secciones específicos dentro de la Cardiología, la Neurología y Unidades Investigación, que llevan desarrollando durante décadas estudios bien estructurados, sobre los distintos marcadores de riesgo cardiovascular. La Angiología y Cirugía Vascul ar es una especialidad que cuenta con una extensa experiencia en el conocimiento de la enfermedad arterial aterosclerótica, tanto en el aspecto clínico como quirúrgico, aunque no tanto en el aspecto biomolecular, y es por ello que decidimos comenzar esta andadura, poniendo siempre nuestro objetivo en la aplicación práctica de éstos nuevos parámetros. Es objetivo de éste trabajo conocer la vinculación de ciertos marcadores de riesgo con la enfermedad arterial periférica sin utilizar la metodología de la extrapolación de datos de otras disciplinas, hasta ahora tan utilizada.

Diversas publicaciones han atribuido a la "Lipoproteína a" (Lp(a)) el carácter de factor de riesgo independiente para

enfermedad coronaria en pacientes jóvenes, asociándose los niveles elevados en el seguimiento con unas cifras de mortalidad evolutiva mayores . Entendemos que debe existir una relación entre los niveles de Lp(a) y la enfermedad arterial periférica en extremidades inferiores , y pretendemos establecerla en nuestros pacientes. Para ello hemos contado con una población que frecuenta de manera específica la Consulta de Cirugía Vasculat, y se encuentra en una fase clínica incipiente o moderada . Es decir según la valoración de riesgo cardiovascular serán población ya de alto riesgo. Queremos conocer si existe alguna relación con el estadio clínico de la enfermedad arterial periférica y con la carga aterosclerótica de ese mismo paciente, determinado mediante ecodoppler carotideo.

Con el resultado final de nuestra hipótesis de trabajo podremos plantearnos si resulta aconsejable incorporar a la práctica clínica diaria de una Consulta de Cirugía Vasculat la determinación de los niveles de Lp(a).

Entendemos que la población de pacientes incluidos en éste estudio constituye un grupo significativo dentro de la enfermedad arterial periférica, aunque no tanto del plano asistencial de un Servicio de Angiología y Cirugía Vasculat, en el que la isquemia crítica ocupa gran parte de nuestros esfuerzos y lucha contra el riesgo de pérdida de extremidad. Con un mejor conocimiento de los marcadores de riesgo el objetivo de futuro será incorporar su determinación al seguimiento que acompaña a los pacientes con una Claudicación Intermittente o que han sido sometidos a un procedimiento de revascularización para anticipar

las medidas necesarias que eviten llegar al estadio de isquemia crítica.

1.1 DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

La enfermedad arterial periférica (EAP), también conocida como isquemia crónica de las extremidades inferiores (EEII) o arteriopatía obliterante de EEII, se define como una afectación oclusiva de las arterias de las EEII principalmente secundaria a aterosclerosis y que forma parte de una arteriopatía sistémica. Es una patología habitualmente infradiagnosticada, ya que solo el 25% de los pacientes presenta síntomas. Cuando aparece clínica, la obstrucción arterial es mayor del 70%.

La sintomatología de los pacientes con enfermedad arterial periférica se estratifica según la clasificación de Leriche-Fontaine en las series europeas y según la clasificación de Rutheford en los estudios americanos¹.

TABLA 1

ESTRATIFICACIÓN CLÍNICA DE LA EAP					
CLASIFICACIÓN DE FONTAINE		↔	CLASIFICACIÓN DE RUTHEFORD		
Estadio	Síntomas		Grado	Categoría	Síntomas
I	Asintomático		0	0	Asintomático
IIa	CI > 150 m	↔	I	1	Claudicación leve
IIb	CI < 150 m		I	2	Claudicación moderada
			I	3	Claudicación grave
III	Dolor isquémico en reposo	↔	II	4	Dolor isquémico en reposo
IV	Ulceración o gangrena	↔	III	5	Menor pérdida de tejido
			III	6	Mayor pérdida de tejido

Vamos hacer referencia a la clasificación de Fontaine principalmente, y por tanto hablaremos de cuatro estadios :

- **Grado I:** Asintomático. Detectable por índice tobillo-brazo $< 0,9$
- **Grado IIa:** Claudicación intermitente no limitante para el modo de vida del paciente
- **Grado IIb:** Claudicación intermitente limitante para el paciente
- **Grado III:** Dolor o parestesias en reposo
- **Grado IV:** Gangrena establecida. Lesiones tróficas

El estadio o grado I se caracteriza por la ausencia de síntomas. Incluye a pacientes con enfermedad arterial pero sin repercusión clínica. Debemos saber interpretar si ésta ausencia de síntomas se puede deber a una limitación para la deambulación secundaria a enfermedad concomitante de tipo osteoarticular o neurológica. En éste grupo de pacientes sería decisivo el valor del índice tobillo brazo, pues sería el único medio de diagnóstico¹

El estadio II se caracteriza por la presencia de claudicación intermitente. A su vez se divide en dos grupos. El estadio IIa que incluiría a pacientes con claudicación a largas distancias o no invalidante para su vida habitual. El estadio IIb se refiere a los pacientes con claudicación a corta distancia o invalidante.

La claudicación intermitente se define como la aparición de dolor en masas musculares de los miembros inferiores, que acontece durante la deambulación , obligando al paciente a detenerse y que desaparece pasados unos minutos. Éste dolor reaparecerá al recorrer un perímetro de marcha similar y habitualmente en los mismos grupos musculares.

TABLA 2

ZONA DE LESIÓN	LOCALIZACIÓN CLAUDICACIÓN
SECTOR AORTO-ILIACO	NALGA-MUSLO. Impotencia en el varón si hay afectación bilateral (SINDROME DE LERICHE)
SECTOR FEMORO-POPLITEO	GEMELAR
SECTOR DISTAL	PLANTAR

El grupo muscular afectado durante la marcha tiene utilidad para conocer la localización de la lesión oclusiva (tabla 2). Éste dato junto con una adecuada exploración física arterial nos proporcionara un elevado nivel de sospecha diagnóstica.

El estadio III constituye una fase de isquemia más avanzada y se caracteriza por presentar sintomatología en reposo. El síntoma predominante suele ser el dolor, aunque es frecuente que el paciente refiera parestesias o sensación de acorchamiento de predominio en el pie. Éste dolor suele mejorar colocando la extremidad en posición declive y empeorar con la posición horizontal. Suelen apreciarse cambios tróficos en el pie con disminución de temperatura y relleno capilar. En casos severos se produce una atonía del lecho venocapilar con vasodilatación permanente , que se ha denominado " lobster foot " o " pie

langosta", donde además de eritrodermia se aprecia una baja temperatura en el pie.

El estadio IV se caracteriza por la presencia de lesiones tróficas de aparición espontánea o tras mínimos traumatismos. Se debe a la reducción crítica de la presión de perfusión distal, inadecuada para mantener el trofismo de los tejidos. Las lesiones suelen localizarse en las zonas más distales de las extremidades, sobre todo en los dedos, aunque a veces también se verá afectada la zona del talón. Suelen ser lesiones muy dolorosas, salvo en los casos de neuropatía diabética asociada, y con elevada tasa de infección.

La exploración básica del sistema arterial se basa en la valoración de la presencia de pulsos, que en las extremidades inferiores incluirá la arteria femoral, la arteria poplítea y las arterias tibial anterior y posterior. En el caso de enfermedad oclusiva aorto ilíaca será evidente una disminución o ausencia de pulsos en una o ambas extremidades. En el caso de afectación del sector femoro poplíteo, estará presente el pulso femoral encontrándose ausentes el resto de pulsos de la extremidad. La auscultación de la región inguinal podrá poner de manifiesto la existencia de soplo, que traduce el cambio de flujo laminar por flujo turbulento, propio de las zonas de estenosis.

Nunca debería olvidarse que la exploración del sistema arterial debe ser siempre global, aun cuando no exista sospecha patológica. Es decir conviene la exploración de los pulsos en

miembros superiores, la auscultación latero cervical por la alta prevalencia de lesiones carotideas subclínicas y la palpación abdominal por cuanto la patología aneurismática de la aorta se asocia de manera significativa con la patología oclusiva aterosclerótica^{2,3}

1.2 FISIOPATOLOGÍA

La etiología más común de la arteriopatía periférica es la aterosclerosis. Desde el punto de vista fisiopatológico, la aterosclerosis es una enfermedad sistémica única causada por un mismo proceso, independiente del territorio vascular afectado.

Diferentes estudios muestran que la aterosclerosis se puede evidenciar desde la segunda o tercera década de la vida, antes de manifestarse clínicamente. Comienza como una disfunción del endotelio, que es la barrera natural entre el flujo sanguíneo y la pared arterial.

La función del endotelio es servir de superficie antiadherente con capacidad de adaptarse a las necesidades reológicas del vaso arterial. Las lesiones iniciales son de tipo fatty streak (estriás grasas) y consisten en el acúmulo subendotelial de macrófagos cargados de colesterol, llamadas células espumosas. Una vez que el endotelio se hace disfuncionante , permite que las moléculas de LDL-colesterol penetren en la pared arterial. Los

monocitos y macrófagos intentan contener la invasión y fagocitan el LDL, previamente oxidado, transformándose en células espumosas⁴.

Debido a que el colesterol no es fácilmente metabolizable fuera del hígado, el acúmulo continuo dentro de las células conduce a la apoptosis o muerte celular, con la consiguiente liberación de sustancias pro-trombóticas, como el factor tisular. Tras la muerte de las células espumosas, el colesterol es de nuevo liberado a la pared arterial, perpetuándose el proceso. Es más, el colesterol puede cristalizar "in situ" siendo éste un factor recientemente identificado como desestabilizador de la placa⁵

Las células endoteliales activadas producen citocinas y expresan moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1. Las células sanguíneas tienen receptores para estas moléculas de adhesión, se unen a ellas⁶ y gracias a las citocinas secretadas son estimuladas para migrar a través de las uniones endoteliales hacia la íntima, donde se transforman en macrófagos.

La tensión hemodinámica (shear stress) juega un papel fundamental no sólo en la formación de la placa aterosclerótica, sino en la diferente composición y comportamiento de las placas, estimulando incluso la expresión de genes de inflamación y de moléculas de adhesión por parte del endotelio⁷

A medida que el núcleo lipídico de la placa de ateroma crece por acumulación de partículas LDL-colesterol y macrófagos, células del músculo liso migran desde la media a la íntima. Estas

células producen y segregan colágeno y elementos fibrosos de la matriz extracelular, formándose así la envoltura fibrosa de las placas fibroateromatosas. Inicialmente estas placas no disminuyen la luz vascular, porque hay una dilatación compensadora de la pared vascular (remodelado positivo). La placa crece de forma excéntrica causando adelgazamiento de la media y adventicia, hasta que la dilatación compensadora ya no puede proseguir, momento en el cual empieza a crecer hacia el interior de la luz vascular, comprometiéndose el flujo sanguíneo⁸.

La mayoría de los eventos cardiovasculares agudos no están provocados por el estrechamiento progresivo del lumen vascular , sino por complicaciones en la placa aterosclerótica (rotura, ulceración, hemorragia, erosión..), lo que provoca la oclusión vascular aguda por trombosis del vaso.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la isquemia de los miembros inferiores , puede clasificarse en funcional y crítica¹. La isquemia funcional ocurre cuando el flujo sanguíneo es normal en reposo pero insuficiente durante el ejercicio, y se manifiesta clínicamente como una claudicación intermitente. La isquemia crítica se producirá cuando la reducción del flujo sanguíneo ocasiona un déficit de perfusión en reposo y se define por la presencia de dolor en reposo o lesiones tróficas en la extremidad. Diferenciar ambos conceptos es importante para elaborar una estrategia terapéutica adecuada y establecer un pronóstico del paciente con enfermedad arterial periférica.

1.3 PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

La epidemiología cardiovascular se inició en los años 30 como consecuencia de los cambios observados en las causas de mortalidad, con objeto de entender la causa de los mismos y poder llevar a cabo programas de prevención.

La EAP es una patología de difícil diagnóstico por ser de presentación mayoritariamente asintomática, que precisa un alto grado de sospecha. Por otro lado los resultados publicados sobre su prevalencia dependen de la población estudiada (edad, sexo, raza, zona geográfica..), diseño metodológico y método diagnóstico utilizado^{9,10} .

La prueba más usada para la estimación de prevalencia de la EAP asintomática es la medición del índice tobillo brazo, por su alta disponibilidad y bajo coste. Se calcula que este método posee una especificidad elevada , entre un 83.3 a un 99% con una sensibilidad más variable entre un 15 y un 79%¹¹ . Un ITB < 0,9 es diagnóstico de EAP, a pesar de que más del 80% de estos sujetos no tenga manifestaciones clínicas. En sujetos sintomáticos el ITB< 0,9, tiene una sensibilidad >95% y una especificidad próxima al 100% en comparación con la arteriografía¹² . La presencia de un ITB bajo se asocia además, con una mayor incidencia de complicaciones coronarias y cerebrovasculares y a un mayor riesgo de mortalidad a

expensas del incremento de la mortalidad cardiovascular¹³ . En los pacientes con enfermedad coronaria conocida la presencia de EAP eleva el riesgo de muerte en un 25% con respecto a los controles.

En cuanto al estadio clínico de la enfermedad, un número importante permanecen asintomáticos, pero otros muchos desarrollan una claudicación intermitente. Según el TransAtlantic InterSociety Consensus (TASC), analizando a cinco años la evolución de estos pacientes con EAP , llega a la conclusión de que en un 75% la CI mejorará o se estabilizará, en un 25% empeorará, y entre éstos últimos, un 5% necesitarán una intervención y un 2% una amputación mayor¹².

La incidencia anual de amputaciones mayores se encuentra entre 120 y 500/ por millón de habitantes, en un número casi igual por encima que por debajo de la rodilla. El pronóstico para estos pacientes es malo. Dos años después de una amputación por debajo de la rodilla, un 30% fallece, un 15% tiene que someterse a una amputación por encima de la rodilla y un 15% sufre una amputación contralateral. Sólo el 40% tiene movilidad completa¹².

Cabe destacar que de los pacientes con CI un 30% fallecerá en menos de cinco años, fundamentalmente por patología coronaria asociada, siendo la tercera causa de mortalidad después del cáncer de pulmón y el colorrectal¹³.

La EAP afecta a más de 27 millones de personas en Norteamérica y Europa¹⁴ , con un 12 % de afectación de la

población adulta en EEUU¹⁵ . Estudios poblacionales en nuestro ámbito muestran sin embargo una prevalencia del 4,5% en la población entre 35 y 79 años, siendo sintomáticos sólo un 0,62%¹⁶.

El primer estudio que valoró la prevalencia de la EAP en la población general fue el estudio Framingham¹⁷ . Valoró la existencia de EAP sintomática en una cohorte de más de 5000 sujetos mediante el cuestionario de Rose para la claudicación intermitente. Además mediante exámenes estandarizados de los sujetos cada dos años evaluó la incidencia, la cual se incrementaba según aumentaba la exposición a los factores de riesgo clásicos. La incidencia se encontró era edad- dependiente y fue de 61/10000 en hombres y 54/10000 en mujeres entre 65-74años¹⁸ . En el estudio de Framingham la incidencia de CI entre varones creció 0,4/1000 entre 35 y 45 años y un 6/1000 entre los mayores de 65 años. La incidencia entre las mujeres fue la mitad que en los hombres¹⁹. Sin embargo en éste mismo estudio la incidencia disminuyó de 282/100.000 personas entre los años 1950-1959 a 225/100.000 entre los años 1990-1999. Entre los islandeses varones de 50 años, la incidencia disminuyó de 1,7/1000 en 1970 a 0,6/1000 en 1984²⁰.

El estudio de Criqui et al evaluó la prevalencia de EAP mediante el cuestionario de Rose y el índice tobillo brazo , encontrando una prevalencia de EAP del 8.3% en sujetos mayores de 60 años²⁰.

En EEUU se realizó el estudio PARTNERS²², que fue un amplio estudio transversal realizado en centros de atención primaria y que incluyó a unos 7000 sujetos a los que se realizó un ITB, si eran mayores de 70 años o si eran fumadores y/o diabéticos en el grupo de 50-69 años. En el año 2001 se publicaron unos datos de prevalencia de EAP del 29%. Entre éste grupo de pacientes, más de la mitad (16% del total) presentaron arteriopatía a otro nivel.

En el Edinburg Artery Study²³, sin embargo se utilizó el cuestionario de claudicación en sujetos de 55-74 años, encontrando una prevalencia de 4,5%, menor que en el PARTNERS, posiblemente debido a la distinta distribución de los factores de riesgo.

Los estudios publicados muestran una prevalencia de EAP del 3-10%, llegando a 20-30% en sujetos mayores de 70 años^{24,25}.

El Grupo de Trabajo de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Arteriales Periféricas de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) elaboró en el año 2012 una Guía Clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la EAP²⁶ . Así mismo en España se ha elaborado una Guía de Consenso Multidisciplinar , entre las sociedades de SEACV , SEMI, SEMERGEN y semFYC, sobre Enfermedad Arterial Periférica de Extremidades Inferiores, que fue publicada en 2012²⁷. Todas y cada una de las Sociedades Médicas participantes intervienen en alguna de las fases del proceso asistencial, y con su trabajo multidisciplinar han colaborado para

unificar criterios y revisar evidencias científicas sobre esta patología que nos sirvan para sumar esfuerzos en aras de unos resultados terapéuticos mejores.

En el estudio PANDORA realizado en la población Europea, se incluyó a pacientes con un riesgo cardiovascular bajo para evaluar la prevalencia de EAP asintomática. Se incluyeron 10.287 pacientes con una edad media de 64,3 años (no incluidos diabéticos), donde la prevalencia de EAP asintomática encontrada fue de un 17,8% y los factores asociados a la enfermedad incluían la hipertensión arterial, la edad, el consumo de alcohol, historia de enfermedad coronaria familiar y el hábito tabaquico entre otros. La EAP asintomática presenta una elevada prevalencia en personas sin elevado riesgo cardiovascular²⁸.

Italia es el país con los índices de prevalencia más altos, de una población cercana a los 58 millones de personas, se estima que 1,4 millones (un 2,43%) son pacientes con EAP sintomáticos. El número de pacientes con EAP sintomática y asintomática es de alrededor de 2,59 millones, entorno al 4,46%. Por el contrario, Francia es la nación con los índices más bajos, de 64 millones de personas en total, la población estimada que padece la EAP sintomática es de 1,35 millones de personas, esto significa un 2,09%²⁸.

En Suecia por ejemplo , la prevalencia en la población entre 60 y 90 años fue del 18% y la de CI del 7%²⁹. En general un tercio de los pacientes con EAP son sintomáticos. La prevalencia de

isquemia crítica es <0.4% en personas mayores de 60 años. La incidencia anual estimada de isquemia crítica de las extremidades oscila entre 500 y 1000 nuevos casos por cada millón de habitantes. Ésta incidencia es mayor en pacientes con diabetes mellitus²⁹.

En Alemania la prevalencia de EAP sintomática y asintomática entre varones de 45 a 49 años fue del 3 %, elevándose al 18,2 % entre aquellos con edad comprendida entre 70 y 75 años. Las tasas correspondientes a mujeres fueron del 2,7% y 10,8%. Las tasas de prevalencia entre hombres y mujeres son desiguales. No obstante se produce un equilibrio entre sexos a medida que la edad avanza³⁰.

Es difícil predecir las tendencias futuras en la epidemiología de la EAP debido a los cambios en los factores de riesgo en la población y a la mayor supervivencia de la EAC y los ACV.

A pesar de la importante prevalencia, de casi tres millones en España, y de la importante afectación de la calidad de vida se trata aún de una enfermedad infradiagnósticada.

La EAP afecta entre el 4 y 12 por ciento las personas entre 55 y 70 años, y al 20 por ciento de los mayores de 70 años, según apunta el Dr. César García-Madrid cuando justifica la importancia de ésta patología en su estudio sobre el Mapa de Recursos y Necesidades asistenciales en Enfermedad Arterial

Periférica (estudio MAPAD). Fue un estudio descriptivo, transversal y multicéntrico que se llevo a cabo en el año 2012³¹.

El primer estudio epidemiológico que se realiza en nuestro país es el estudio ESTIME³² . Se efectuó en catorce servicios de Angiología y Cirugía Vascul ar de centros hospitalarios españoles. La prevalencia de EAP encontrada es del 8,5% en la población comprendida entre 55 y 84 años (edad media 70 años); el 10,2% en varones y el 6,3% en mujeres. La tasa de EAP sintomática era del 6% y de EAP asintomática del 8%, determinados éstos subgrupos mediante un ITB < 0.9 y con cuestionario de Edimburgo³³. En España, habría un total de 900 mil personas afectadas por esta enfermedad .

Cuando se consideran otras subpoblaciones de riesgo cardiovascular moderado-alto, la prevalencia de EAP aumenta hasta un 20%. Debido a esto, cabe destacar que los individuos diabéticos presentan un incremento del riesgo relativo de hasta 4 veces mayor que los no diabéticos, habiéndose comunicado prevalencias de EAP de un 29% en diabéticos mayores de 50 años³⁴.

En el Estudio MERITO I realizado en España se demuestra que la prevalencia de EAP estimada por un ITB disminuido es significativamente elevada en pacientes con síndrome metabólico³⁴.

En el estudio MERITO II, se evaluó la prevalencia de EAP en pacientes con manifestaciones clínicas de enfermedad vascular³⁵.

De acuerdo con el cuestionario Edimburgo, un 87,7% de los pacientes no refería ningún síntoma indicativo de claudicación. La prevalencia de claudicación típica en estos pacientes fue de un 3,1% en los pacientes con un ITB normal y del 12,1% en los pacientes con un ITB bajo. La prevalencia de claudicación atípica en quienes tenían un ITB normal fue del 5,6% y en los que presentaban un ITB bajo del 7,3%. En este estudio, se demuestra que uno de cada tres pacientes con enfermedad coronaria o cerebrovascular y sin diagnóstico previo de EAP presentan un ITB bajo, y por lo tanto afectación subclínica de un segundo territorio cardiovascular. En aquellos con antecedentes de afectación tanto cerebrovascular como coronaria, la prevalencia de EAP asintomática fue aun superior, pues estaba presente en uno de cada dos pacientes estudiados .

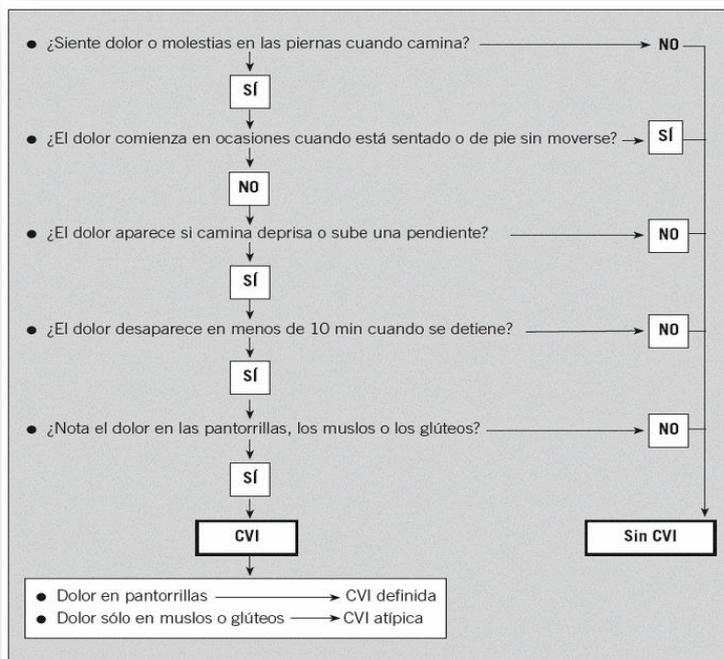


TABLA 3

CUESTIONARIO DE EDIMBURGO³³

**CVI CLAUDICACION VASCULAR INTERMITENTE

En otros estudios realizados en España la prevalencia de la EAP varía entre 4,5-8,5% según las series; de la que el 3,83-24,5% es silente y 6-29,3% se presentará como claudicación intermitente²⁶.

En la población general la prevalencia es muy dependiente de la edad , y menos del sexo. Se puede decir que existe una progresión lineal de la EAP con la edad. La prevalencia de la EAP, tanto sintomática como asintomática es mayor en los hombres que en las mujeres, sobre todo en población joven, pero en edades más avanzadas se va reduciendo esta diferencia hasta casi igualarse.

En una revisión sobre etnicidad se ha visto que los afroamericanos son los que mayor prevalencia tienen, frente a otros grupos étnicos. En un estudio realizado en Suráfrica, reveló una prevalencia de 29,3% de pacientes con ITB<0.9 y edad media de 62.4 años³⁶. Los blancos americanos tienen una prevalencia ligeramente superior a los hispanos. Los chinos americanos tienen la menor prevalencia . La prevalencia de EAP en población caucásica europea (10-19%) es superior a los caucásicos americanos (3-13%). En la población de Asia la prevalencia es menor que en la población occidental³⁷ . En la raza negra el riesgo de padecer EAP es dos veces superior que en la población caucásica³⁵.

INTERRELACIONES EPIDEMIOLÓGICAS DE LA EAP

Es importante su estudio para definir los perfiles de riesgo de los pacientes y así poder desarrollar una prevención adecuada. El gran obstáculo es la frecuencia elevada con que estas patologías coinciden en el mismo paciente, por lo que resulta difícil extraer conclusiones epidemiológicas individualizadas sobre cada enfermedad por separado.

Diabetes mellitus

Se estima que existe EAP (ITB < 0.9) en el 8% de los pacientes en el momento del diagnóstico de la diabetes y alcanza el 45% tras 20 años de evolución³⁸.

La prevalencia de EAP en pacientes diabéticos es mayor que en población general. Aproximadamente del 27% , tanto en Atención Primaria como en consultas externas de medicina interna³⁹. Alrededor de uno de cada 3-4 pacientes diabéticos presenta EAP.

Hipertensión arterial

Es el factor de riesgo cardiovascular más frecuente y se relaciona con la presencia de enfermedad cardiovascular, incluida la EAP, aunque el riesgo relativo es menor que con otros factores, como el tabaco o la diabetes.

En Extremadura contamos con una de las tasas de mortalidad y morbilidad de origen cardiovascular más elevada de

España , con alta prevalencia de factores de riesgo, sobre todo la hipertensión arterial, como así quedó reflejado en el estudio COFRE o de Control de Factores de Riesgo en Extremadura⁴⁰.

Cardiopatía coronaria

Se sabe que los pacientes con aterosclerosis en múltiples regiones vasculares tienen peor pronóstico que los pacientes con aterosclerosis en un solo territorio vascular. Así en pacientes con enfermedad coronaria conocida, la presencia adicional de EAP empeora considerablemente el pronóstico. En algunos estudios se informa de una prevalencia de EAP (ITB < 0,9) del 40% en pacientes hospitalizados con cardiopatía isquémica⁴¹. En los pacientes con una historia anterior de evento coronario o cerebrovascular la prevalencia de EAP es mucho mayor. Se estima que uno de cada 2-3 pacientes con cardiopatía isquémica o ictus isquémico tienen EAP.

En España, la EAP es común en pacientes con síndrome coronario agudo pero pasa en muchos casos desapercibida en la valoración clínica. En el estudio MERITO II³⁵ se obtuvo una prevalencia de EAP silente (ITB < 0.9) del 33,8% en pacientes con enfermedad coronaria.

Ictus

Hay pocos datos sobre la asociación de la EAP y el ictus. En un estudio realizado por Huttner⁴², la prevalencia de la EAP fue

del 16% en accidente isquémico transitorio , del 32% en el ictus isquémico y del 20.8% en el hemorrágico.

En España, el estudio MERITO II obtuvo una prevalencia de EAP asintomática del 32% en pacientes con enfermedad cerebrovascular. En el estudio APICA⁴³ la prevalencia de EAP en pacientes que presentaron un ictus, con edad media de 69,1 años fue del 40,5%, y si se excluyen los que habían sido diagnosticados previamente la prevalencia fue del 35,6%, muy similar al resultado obtenido en el estudio MERITO II.

Síndrome metabólico

En las últimas décadas se ha producido un creciente interés por ésta entidad que incluye toda una constelación de signos clínicos y de laboratorio. Vendrá definido como el conjunto de alteraciones metabólicas, que incluyen obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial (PA) y la hiperglucemia⁴⁴.

En pacientes con síndrome metabólico sin enfermedad cardiovascular conocida, mayores de 50 años, la prevalencia de EAP fue del 27% en el estudio MERITO I³⁴.

Un metanálisis publicado en 2007⁴⁵, que incluía un rango de seguimiento de 2.2 a 18 años concluyó que si bien el síndrome metabólico se asocia con mayor incidencia de enfermedad

cardiovascular y muerte (RR 1.78; IC95% 1.58 a 2), ésta asociación es menor cuando se ajusta por los factores de riesgo tradicionales (RR 1.54; IC95% 1.32 a 1.79).

Sin embargo, y siendo el síndrome metabólico una constelación de variables con altísima superposición con los llamados factores de riesgo tradicionales, en los últimos años está creciendo el consenso de que esta entidad no aporta mayor capacidad de discriminación en la predicción del riesgo cardiovascular global que los factores de riesgo tradicionales.

Función renal

El primer parámetro utilizado para medir la función renal fue la urea plasmática o su equivalente el nitrógeno ureico en sangre (BUN). Desafortunadamente, aunque es muy sensible para detectar alteraciones del filtrado glomerular (FG) es una mala medida de éste ya que su producción depende en gran medida de la ingesta proteica. Por otra parte se reabsorbe a nivel tubular ligado funcionalmente a la reabsorción de agua, que es un dato variable. De ésta manera al descender el volumen circulante efectivo, la reabsorción de urea puede ser importante y de hecho en las situaciones de depleción hidrosalina la elevación de la urea es superior a la de creatinina^{46,47}. También se altera con una elevada ingesta proteica, sangrado gastrointestinal o al utilizar tetraciclinas entre otras situaciones⁴⁸.

La creatinina es más específica a la hora de valorar las variaciones de la función renal y es la habitualmente utilizada en la clínica hoy en día. La producción de creatinina es proporcional a la masa muscular y, como ésta, varía poco de día a día. La edad y el sexo influyen en la producción de creatinina a través de la masa muscular, mientras que la dieta influye menos^{49,50}. La creatinina se filtra libremente en el glomérulo, pero se secreta en el túbulo renal de forma variable. Al descender el FG, aumenta la proporción de creatinina secretada respecto al total de creatinina excretada en la orina. Así el FG puede ser inferior a lo que indica la creatinina o su aclaramiento⁵¹. Otro problema asociado es el aumento proporcional del metabolismo extrarrenal de la creatinina en la insuficiencia renal, lo cual también sobreestima el FG. Por último, el método colorimétrico usado habitualmente para su detección puede influirse por ciertos cromógenos como la glucosa (en situaciones de cetoacidosis diabética la pseudoelevación puede alcanzar el 20% por ejemplo) o la bilirrubina⁵². Desafortunadamente, la creatinina plasmática es muy poco sensible a las reducciones iniciales del FG, pudiendo necesitar reducciones superiores al 50% antes de que la creatinina se eleve⁵³. Otra limitación importante es su relación con la masa muscular, así una creatinina plasmática que entra dentro del rango de normalidad puede indicar un FG normal en un adulto joven sano, pero en un paciente añoso puede significar una reducción a la mitad de la función renal⁵⁴.

Ya que la nefrona es el lugar donde tiene lugar la filtración de la sangre, eliminando los productos de desecho, como

por ejemplo la urea y la creatinina, los estudios complementarios que mejor detectan las anomalías de la función renal son los que miden el filtrado glomerular y por ello son los más útiles para el seguimiento de los pacientes con enfermedad renal. Para evitar variaciones en función del tamaño del cuerpo es conveniente definirlo en relación con la superficie corporal (1,73 m² es la superficie corporal media de los adultos jóvenes). Con la edad el FG declina 10 ml/min/1.73 m² por década a partir de los 40 años, llegando a ser casi la mitad a los 80 años⁵⁵.

Tradicionalmente el FG se mide a través del aclaramiento de una sustancia en plasma. El aclaramiento se puede entender como el volumen de plasma que se limpia completamente de dicha sustancia en la unidad de tiempo. Asumiendo que la sustancia no sufra eliminación extrarrenal, reabsorción o secreción tubular :

$$\mathbf{FG \text{ (aclaramiento)} = (U \times V) / (P)}$$

U: Concentración (creatinina..) en orina (mg/dl)

V: Volumen urinario (24 horas) (ml/dl)

P: Concentración (creatinina..) plasmática media
(mg/dl)

Distintas sustancias, exógenas y endógenas, han sido utilizadas para conocer el FG a partir de su aclaramiento renal o plasmático :

- Exógenas : Inulina, isótopos radioactivos (I^{125} -iotalamato)..
- Endógenas : Creatinina, Cistatina..

Usualmente en la clínica la sustancia con la que se calcula el aclaramiento es la creatinina, pues el resto de sustancias referidas no tienen una aplicación práctica ni habitual⁵⁶.

La precisión de cualquier técnica de aclaramiento depende de una obtención de orina adecuada. La recogida de 24 horas es incómoda y difícil de realizar para la mayoría de los pacientes. Los pacientes deben ser instruidos para vaciar la vejiga, anotar la hora y recoger toda la orina en las siguientes 24 horas. Además se pueden introducir errores en su manejo. La alta temperatura y un pH urinario bajo aumentan la conversión de creatina a creatinina, pudiendo aumentar en un 20% la creatinina urinaria medida⁵⁷.

Para evitar estos inconvenientes se han descrito varias fórmulas para calcular el aclaramiento sin necesidad de recolectar la orina. La fórmula más sencilla es la propuesta por Jelliffe que pierde eficacia en los valores extremos de FG⁵⁸. La fórmula más utilizada y conocida es la definida por Cockcroft y Gault⁵⁹, que presenta buena correlación con el verdadero FG, aunque sobrestima el FG en los valores bajos y en los pacientes obesos y edematosos⁶⁰.

A partir del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) en el que se midió el aclaramiento mediante iotalamato marcado radiactivamente en un grupo de 1628 pacientes se han

desarrollado varias ecuaciones que predicen el FG a partir de una combinación de variables demográficas y bioquímicas⁶¹. El mejor acercamiento se obtiene con la fórmula que incluye factores como la albúmina, la creatinina y la urea. La más sencilla incluye edad y creatinina solamente, corrigiéndose para mujeres y pacientes subsaharianos. Es más precisa para estimar el FG que el aclaramiento de creatinina medido o el estimado por la fórmula de Cockcroft. La ecuación se ha validado posteriormente en pacientes con insuficiencia renal terminal, pero no se recomienda en pacientes menores de 18 años o mayores de 70, ni en diabéticos tratados con insulina, lo que limita su utilidad pese a las expectativas creadas por su sencillez. Las fórmulas MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)se obtuvieron de una muestra de pacientes con insuficiencia renal, lo cual producía una infraestimación del FG en pacientes con función renal normal, por ello se desarrollo la fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Epidemiology Collaboration) que es la actualmente recomendada⁶² y es la que se ha utilizado en nuestro estudio. Según diferentes estudios la ecuación CKD-EPI mejora los resultados obtenidos con MDRD, en especial a valores de FG>60 ml/min.

ECUACIONES PARA ESTIMAR EL FILTRADO GLOMERULAR
Cockcroft_Gault Aclaramiento de creatinina estimado = $((140 - \text{edad}) \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina}) \times (0.85 \text{ si mujer})$
MDRD-4 FG estimado = $186 \times (\text{creatinina})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si mujer}) \times (1.210 \text{ si raza negra})$
MDRD-4 IDMS FG estimado = $175 \times (\text{creatinina})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si mujer}) \times (1.210 \text{ si raza negra})$
MDRD-6 FG estimado = $170 \times (\text{creatinina})^{-0.999} \times (\text{edad})^{-0.176} \times (\text{urea} \times 0.467)^{-0.170} \times (\text{albumina})^{0.318} \times (0.762 \text{ si mujer}) \times (1.180 \text{ si raza negra})$

**ECUACIONES A UTILIZAR PARA METODOS DE MEDIDA DE CREATININA
CON TRAZABILIDAD A IDMS (ESTANDARIZADOS)**

ECUACION CKD-EPI	
ETNIA BLANCA	
MUJERES	
CREATININA <0,7 mg/dl FGe	CREATININA >0,7 mg/dl FGe
$144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329}$ $\times (0,993)^{\text{edad}}$	$144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209}$ $\times (0,993)^{\text{edad}}$
HOMBRES	
CREATININA < 0,9 mg/dl FGe	CREATININA > 0,9 mg/dl FGe
$141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411}$ $\times (0,993)^{\text{edad}}$	$141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209}$ $\times (0,993)^{\text{edad}}$
ETNIA NEGRA	
MUJERES	
CREATININA <0,7 mg/dl FGe	CREATININA >0,7 mg/dl FGe
$166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329}$ $\times (0,993)^{\text{edad}}$	$166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209}$ $\times (0,993)^{\text{edad}}$
HOMBRES	
CREATININA < 0,9 mg/dl FGe	CREATININA > 0,9 mg/dl FGe
$163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411}$ $\times (0,993)^{\text{edad}}$	$163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209}$ $\times (0,993)^{\text{edad}}$

TABLA 4

En los últimos años han aumentado las evidencias que confirman la relación continua entre el deterioro leve de la función renal y el riesgo cardiovascular, relación que se estrecha más aún a medida que la insuficiencia renal progresa hasta sus estadios finales⁶³.

1.4 FACTORES DE RIESGO VASCULAR

En la actualidad, definimos un **FACTOR DE RIESGO** como un elemento o una característica mensurable que tiene una relación causal con un aumento de frecuencia de una enfermedad y constituye un factor predictivo independiente y significativo del riesgo de contraer un enfermedad⁶⁴. Para que un nuevo factor pueda ser considerado que tenga relación causal con la aterosclerosis, deberá cumplir los criterios de causalidad de Bradford Hill⁹ :

- **Fuerza de la asociación** : Cuanto más alejado esté el riesgo relativo de 1, más fuerte es la asociación y menos probable es que ésta asociación esté justificada por un sesgo.
- **Consistencia** : Repetición de la asociación en diferentes personas y lugares.
- **Precedencia temporal de la causa** .
- **Asociación independiente de otros factores de riesgo**.
- **Plausibilidad biológica**.
- **Gradiente dosis-respuesta**.
- **La modificación del factor de riesgo se sigue de una disminución de riesgo de la enfermedad**.

Serían condiciones ideales, por eso sería considerado al menos el cumplimiento de los criterios más sólidos.

La mayoría de los datos relacionados con factores de riesgo para enfermedad arterial arterioesclerótica no coronaria, derivan de estudios que se han centrado principalmente en enfermedad coronaria, tales como el estudio Framingham¹⁹ , el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)⁸⁵, el Honolulu Heart Study⁸⁶ y el estudio SHS (Strong Heart Study)⁸⁷. La conclusión en estos estudios es que los factores de riesgo para la enfermedad arterioesclerótica serán similares e independientes del órgano final, ya sea cerebro, riñón, corazón o arterias periféricas. No obstante son conclusiones deducidas y no siempre demostradas en el campo de la arteriopatía periférica.

Algunos estudios confirman que los factores de riesgo mayores están implicados en un 80-90% de las enfermedades cardiovasculares. Todos los factores de riesgo se interrelacionan entre sí y se potencian en la patogenia de la arterioesclerosis , y por tanto de la EAP²⁷.

Desde los estudios de Framingham se ha identificado a la edad, el sexo , el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión y los niveles elevados de LDL así como el bajo nivel de HDL como los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica, son los llamados factores de riesgo clásicos , tanto modificables como no modificables. Sin embargo entre un 10 y un 50 % de pacientes^{88,89} con enfermedad cardiovascular establecida no se detectan ninguno de los factores de riesgo clásicos. Numerosos estudios han mostrado nuevos

factores sensibles y específicos que pueden contribuir a explicar éste hecho, son los factores de riesgo emergentes o no tradicionales.

La prevalencia estandarizada en la población española de 35 a 74 años de HTA y dislipemia superó el 40% ; la de obesidad y consumo de tabaco el 27% y la de diabetes , el 13%, en la primera década del siglo XXI. La variabilidad entre comunidades autónomas en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular fue relativamente significativa, y en comunidades como Canarias, Extremadura y Andalucía se registró una mayor prevalencia de factores de riesgo⁷⁰.

FIGURA 1



1.4.1 FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS

FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS	
FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES	EDAD
	RAZA
	SEXO
	ANTECEDENTES FAMILIARES
FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES	TABAQUISMO
	DIABETES MELLITUS
	HIPERTENSIÓN ARTERIAL
	DISLIPEMIA

TABLA 5

Edad

Es el principal marcador de riesgo de la EAP . La incidencia y la prevalencia aumentan de manera exponencial con la edad de la población, de forma que la prevalencia es de un 2,5% en la franja de edad de 50-59 años y asciende hasta el 14.5% en los mayores de 70 años⁷¹.

Raza

La incidencia de EAP en la población de raza negra duplica a la de la población caucásica. Esta diferencia es independiente de los factores clásicos de riesgo cardiovascular. Según el National Health and Nutrition Examination Survey de EEUU⁷² también es más frecuente en sujetos de raza negra no latinoamericanos (7.8%) que en sujetos de raza blanca (4.4%)

Sexo

La prevalencia de la EAP , tanto sintomática como asintomática, es mayor en los hombres que en las mujeres, sobre todo en la población joven, ya que en edades más avanzadas se va reduciendo esta diferencia hasta casi igualarse. Además la prevalencia en los hombres es mayor en los grados de afectación más grave, como la isquemia crítica¹².

Tabaco

Es el factor de riesgo modificable más importante en el desarrollo de la EAP. Más del 80% de los pacientes con EAP son o han sido fumadores. El riesgo es dependiente del número de cigarrillos consumidos y de los años de hábito tabáquico. La EAP aparece con una década de adelanto en fumadores frente a no fumadores. Además el tabaquismo activo influye en la gravedad de la EAP, aumentando el riesgo de amputación, de oclusión de procedimientos de revascularización y de mortalidad²⁷.

El tabaco está más íntimamente relacionado con el riesgo de desarrollar una EAP (odds ratio (OR) =2-3) que con la cardiopatía isquémica o con la enfermedad cerebrovascular^{73,74}. En el Edimburgh Artery -Study⁷⁵ se observó un RR para EAP sintomática de 3.7 en pacientes fumadores frente a los que no lo eran y de 3.0 para exfumadores que llevaban más de 5 años sin fumar.

El cese del tabaquismo se asocia con un rápido aumento del perímetro de marcha para el paciente claudicante y se iguala al de los no fumadores al año de haber abandonado el hábito tabáquico⁷⁶.

Diabetes mellitus

La presencia de diabetes mellitus se asocia con un incremento de dos a cuatro veces de desarrollar una EAP^{71,77}.

La diabetes es no solo un factor de riesgo cualitativo sino también cuantitativo, ya que por cada aumento del 1% de hemoglobina glicosilada se incrementa el riesgo de EAP en un 25%⁷⁸.

La resistencia a la insulina, aun sin criterios analíticos de diabetes, también es un factor de riesgo de EAP, que hace aumentar el riesgo en un 40-50%. Este incremento de riesgo se asocia con las alteraciones metabólicas del paciente diabético. La microangiopatía y neuropatía condicionan un riesgo de amputación de hasta 10 veces mayor que en el paciente no diabético²⁷.

Comparando pacientes no diabéticos con los que presentan diabetes mellitus tienen un porcentaje de mortalidad más alto (51,7% frente al 25,6% , $p<0.002$, en el seguimiento a unos 4 años) y cinco veces más probabilidad de amputación (41,4% frente al 11,5%, $p<0.0001$). Además los que presentaban una Hb glicosilada $> 7,5\%$, desarrollan cinco veces más claudicación y hospitalizaciones por EAP¹².

Al ser la glucemia una variable continua, cabe esperar que la glucemia en ayunas alterada (valores entre 100 y 125 mg/dl) pueda intervenir como factor de riesgo cardiovascular, ya que se ha demostrado que estos pacientes presentaron más aterosclerosis coronaria subclínica que los individuos sin alteraciones de la glucosa, pero menos que los diagnosticados como diabéticos⁷⁹. Hay consenso en considerar la alteración de la glucemia en ayunas como factor de riesgo cardiovascular, pero de menos entidad que la diabetes⁸⁰.

Hipertensión arterial

Datos del estudio Framingham demuestran un aumento del riesgo de padecer EAP en 2,5-4 veces en pacientes hipertensos. Aunque el riesgo relativo es menor que con otros factores, como el tabaco y la diabetes⁷¹.

En el estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) se muestra que la incidencia de amputaciones y mortalidad relacionada con la EAP en pacientes diabéticos tiene relación estrecha e inversa con la PAS alcanzada con el tratamiento^{81,82}. La elección del fármaco antihipertensivo tiene menos importancia que el control de la PA en los pacientes con EAP⁸³.

Se recomienda en guía ESH/ ESC para el manejo de la HTA de 2013, con nivel de evidencia I-A el tratamiento antihipertensivo para pacientes con EAP para alcanzar un objetivo

de PA < 140/90 mmHg, por su alto riesgo de infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular⁸⁴.

Dislipemia

En el estudio Framingham se encontró que niveles de colesterol total por encima de 270 mg se asociaban al doble de incidencia de claudicación. En el estudio PHS (Physician´s Health Study)⁸⁵ la relación colesterol total/colelesterol HDL era mejor predictor para el desarrollo de la EAP. Se calcula que un incremento de 1mg /dl de HDL se asocia con un descenso de 2-3% en el riesgo de cardiopatía isquémica y del 4-5% en el riesgo de muerte cardiovascular.

Estudios epidemiológicos y ensayos clínicos indican que la concentración plasmática de apolipoproteína B (única apolipoproteína de las LDL), es un indicador de riesgo cardiovascular más potente que el colesterol total y el cLDL (predice enfermedad coronaria prematura en dislipemias genéticas)⁸⁶, ya que la determinación total de apoB refleja de una manera directa las lipoproteína aterogénicas que la contienen (LDL y VLDL). Un grupo de expertos abogan por su incorporación en todas las guías como indicador de riesgo cardiovascular⁸⁷.

1.4.2 FACTORES DE RIESGO EMERGENTES

FACTORES DE RIESGO VASCULAR EMERGENTES	
INFLAMACIÓN	Citoquinas Proteína C reactiva
DISFUNCIÓN ENDOTELIAL	Parámetros bioquímicos Parámetros funcionales
HIPERHOMOCISTINEMIA	
ELEVACION DE LA LP (A)	
ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN	Hiperfibrinogenemia
HIPERURICEMIA	
ANORMALIDADES DE LA PARED VASCULAR	
MICROALBUMINURIA	
SOBRECARGA DE HIERRO	
INFECCIONES AGUDAS Y CRÓNICAS	
RESISTENCIA A LA INSULINA/ HIPERINSULINEMIA CISTATINA C	

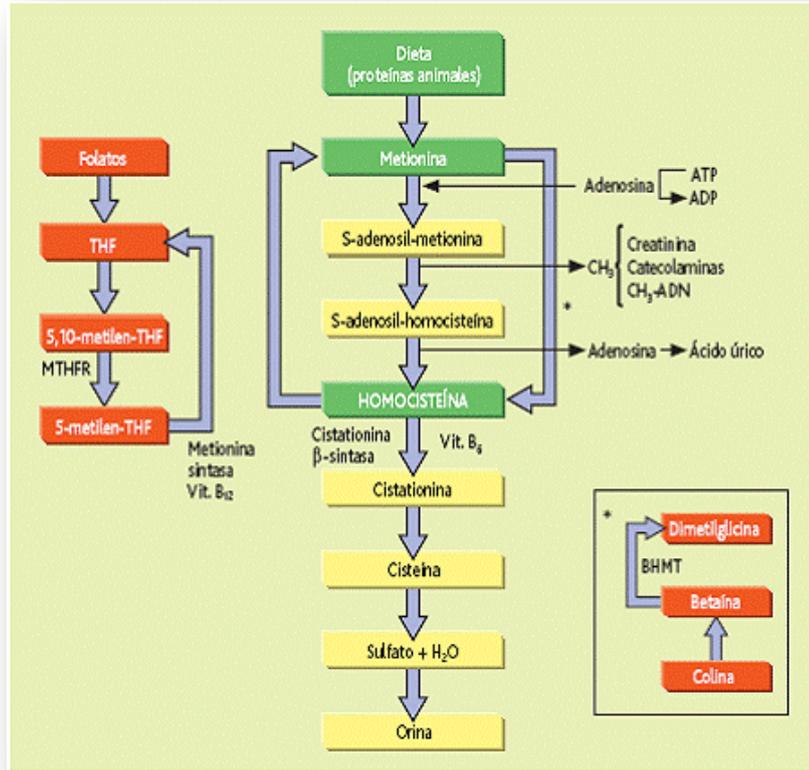
TABLA 6

Homocisteina

La homocisteina es un aminoácido sulfurado que se origina en el metabolismo de la metionina contenida en las proteínas de la dieta. Su síntesis se realiza a través de la condensación de la metionina con adenosín trifosfato (ATP), la cual da lugar a la formación de una molécula donadora de grupos metilo, la S-adenosil-metionina, que tras donar su grupo metilo a un aceptor, origina la S-adenosil-homocisteina, que a su vez por

acción de la adenosilhomocisteinasa, genera homocisteína liberando adenosina.

FIGURA 2



La homocisteína es una molécula muy agresiva para el endotelio arterial y en condiciones fisiológicas normales su eliminación se realiza por dos vías metabólicas principales, la transulfuración y la remetilación. En la primera la homocisteína se condensa con la serina para dar cistationina y cisteína, proceso en el que intervienen la enzima cistationina-β-sintetasa (CBS) y la piridoxina como cofactor. En la vía de la segunda, la homocisteína es remetilada por un mecanismo asociado a los folatos en el que

participa la enzima 5-metil-tetrahidrofolato-homocisteína-S-metiltransferasa (MTHFR), que es activada por la cobalamina⁸⁸.

La concentración de homocisteína plasmática total es la suma de las concentraciones de homocisteína unida a proteínas (80% del total) y la libre. La homocisteína libre se encuentra en forma oxidada, y se combina con ella misma para formar el dímero homocistina, y también lo hace con la cisteína para formar la forma disulfuro mixto cisteína-homocisteína. La forma reducida no unida a proteínas constituye sólo el 1%de la concentración plasmática total de homocisteína. La homocisteína total se suele determinar en plasma por enzimoimmunoanálisis.

Son muchos los factores que influyen en la concentración de homocisteína^{89,90} , como se puede ver en la siguiente tabla.

TABLA 7

CAUSAS QUE ALTERAN LOS NIVELES DE HOMOCISTEÍNA		
FACTORES GENÉTICOS	HOMOCISTINURIA	↑↑↑
	HETEROCIGOTOS PARA LA CISTATIONINA-β-SINTETASA	↑
	SINDROME DE DOWN	↓
	HETEROCIGOTOS PARA LA METILENTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA	↑
FACTORES FISIOLÓGICOS	AUMENTO DE LA EDAD	↑
	SEXO MASCULINO	↑
	EMBARAZO	↓
	POSTMENOPAUSIA	↑
ESTILOS DE VIDA	INGESTA DE VITAMINAS (FOLATO , VIT. B ₂ , B ₆ , B ₁₂)	↓
	TABAJUISMO	↑
	INGESTA DE CAFE	↑
	DEFICIENCIA DE FOLATO	↑
	DEFICIENCIA DE COBALAMINA	↑↑↑
	DEFICIENCIA DE VITAMINA B ₆	↑

SITUACIONES CLINICAS	INSUFICIENCIA RENAL	↑↑
	DEFICIENCIA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO	↑
	TRASTORNOS PROLIFERATIVOS	↑
	HIPOTIRIDISMO	↑
	HIPERTIRIDISMO	↓
	FASE INICIAL DE DIABETES	↓
	FASE TARDÍA DE DIABETES	↑
FARMACOS	ANTAGONISTAS DEL FOLATO (METOTEXATE, TRIMETOPRIM, FENOTIAZIDAS.)	↑
	ANTAGONISTAS DE LA COBALAMINA (DIXIDO NITROSO, DIXIDO NÍTRICO, METFORMINA.)	↑
	ANTAGONISTAS DE LA VIT B ₆ (AZARIBINA, NIACIDA, TEOFILINA.)	↑
	ANALOGOS DE LA ADENOSINA	↑
	CREATINA	↑
	L- DOPA	↑
	COMPUESTOS SULFIDRIL (D-PENICILAMINA, N-ACETIL CISTEÍNA.)	↓
	ESTRÓGENOS Y TAMOXIFENO	↑
	CICLOSPORINA	↑
	DIURÉTICOS	↑
	FIBRATOS (FENOFIBRATO Y BENZAFIBRATO PERO NO GEMFIBROZIL)	↑
	SIMVASTATINA	↓

Tanto los estudios clínicos como experimentales sugieren que el aumento de homocisteína es responsable del aumento de eventos ateroscleróticos y trombóticos en los pacientes homocistinúricos e hiperhomocistinémicos, aunque el mecanismo exacto no es conocido⁹¹⁻⁹³. En el estudio patológico se observa un engrosamiento de la íntima, afectación de las células musculares lisas con aumento de colágeno intersticial, alteración de la lámina elástica interna y proliferación del tejido conectivo perivascular⁹²⁻⁹⁴.

La homocisteína tiene un efecto citotóxico directo sobre las células endoteliales en cultivo. Además puede promover la oxidación de las LDL, mediante producción de especies de oxígeno reactivas, como es el peróxido de hidrógeno, y se ha descrito un

efecto promotor de la multiplicación de las células musculares lisas con una disminución de la síntesis de ADN en las células endoteliales. Así mismo se ha relacionado la hiperhomocistinemia con un aumento de la agregación plaquetaria, disminución de la actividad antitrombina sérica y de los factores V y VII, disminución de la proteína C y descenso de la unión del t-PA. Además la homocisteína puede potenciar la activación del factor Xa, activar el factor V y provocar alteraciones de la unión de la antitrombina III y de la secreción del factor de Von Willebrand⁹⁵.

Múltiples estudios prospectivos y retrospectivos apoyan la hipótesis de que el exceso de homocisteína plasmática se asocia con un riesgo aumentado de enfermedad coronaria, cerebrovascular y periférica⁹⁶⁻⁹⁹.

La hiperhomocisteinemia y el riesgo cardiovascular es independiente de otros factores de riesgo convencionales¹⁰⁰, sin embargo la homocisteína interactúa de forma acusada con otros factores aterogénicos, como el tabaco, la hipertensión y la diabetes¹⁰¹.

En un metanálisis llevado a cabo por Wald en 2002¹⁰² se indica que el descenso de Homocisteína de 3µmol/l se asociaría con un descenso del riesgo de enfermedad coronaria del 16%, de ACV del 24% y de un 25% del riesgo de trombosis venosa profunda

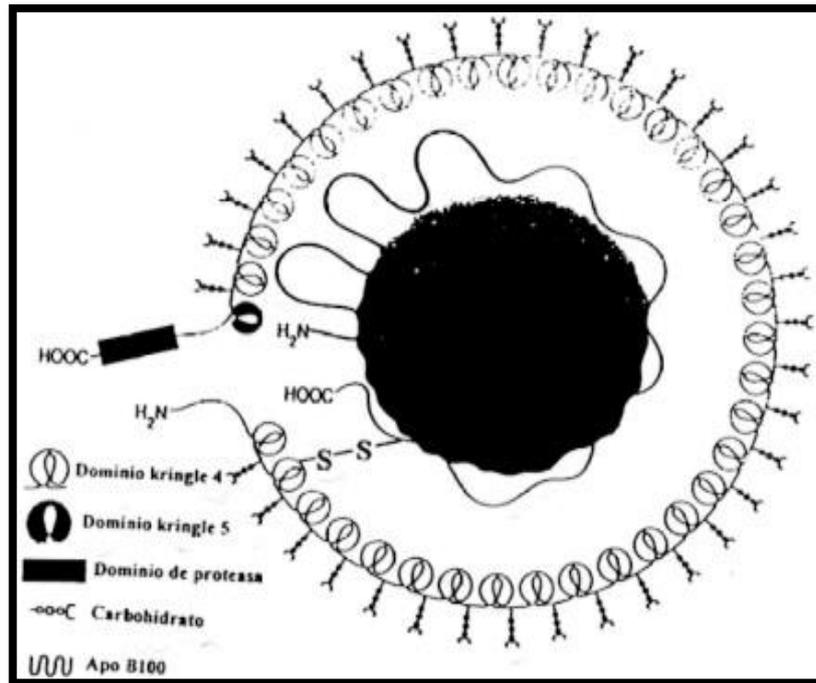
Lipoproteinemia

La lipoproteína (a) es una partícula lipoproteica descubierta por Kare Berg en 1963, que identificó una variante genética de la LDL que definió como un determinante genético al que llamó antígeno (a) de lipoproteína o Lp(a)¹⁰³.

Hoy se conoce bien su estructura molecular, el lugar de su síntesis y su determinación genética. Su uso en clínica no constituye una práctica generalizada a pesar de poseer un importante valor predictivo en la cardiopatía coronaria de aparición temprana y a estar vinculada también en los fenómenos trombogénicos (efecto aterotrombótico)¹⁰⁴.

Es una lipoproteína distinta a las clásicas conocidas, por estar constituida por una asociación entre una partícula de LDL y una glucoproteína denominada Apo (a), que se encuentra unida a la Apo B₁₀₀ de la LDL por un puente disulfuro, será por tanto una partícula con un contenido lipídico similar a la LDL pero con un contenido proteico mayor, pues contiene un mol de apo(a) por mol de apo B₁₀₀.

FIGURA 3

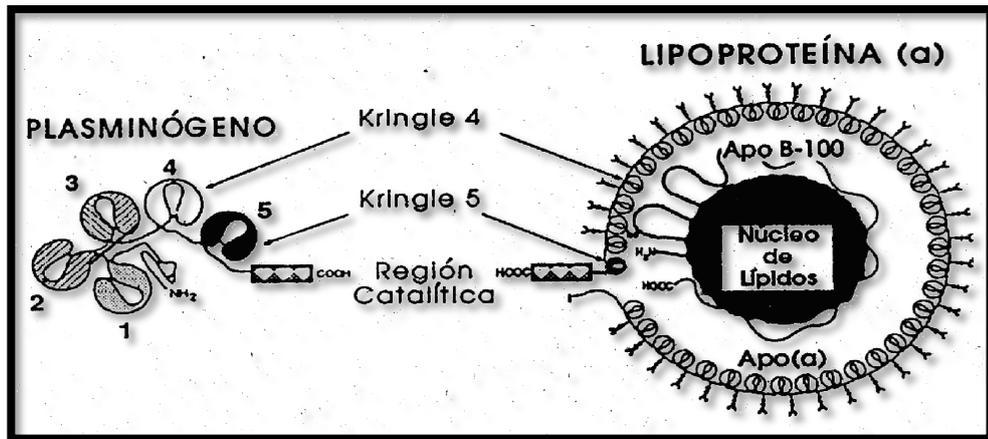


El estudio de secuencia de aminoácidos y de bases del ADN apreció un alto parecido entre la apo(a) y el plasminógeno. Incluso los genes que codifican ambas proteínas son adyacentes en el cromosoma 6 humano¹⁰⁵.

La región terminal de la apo(a) es un terminal carboxilo es homóloga en un 94% al plasminógeno. Las cadenas de aa que componen cada uno de ellos se organizan en unidades de 78 aa , que se denominan "kringles".

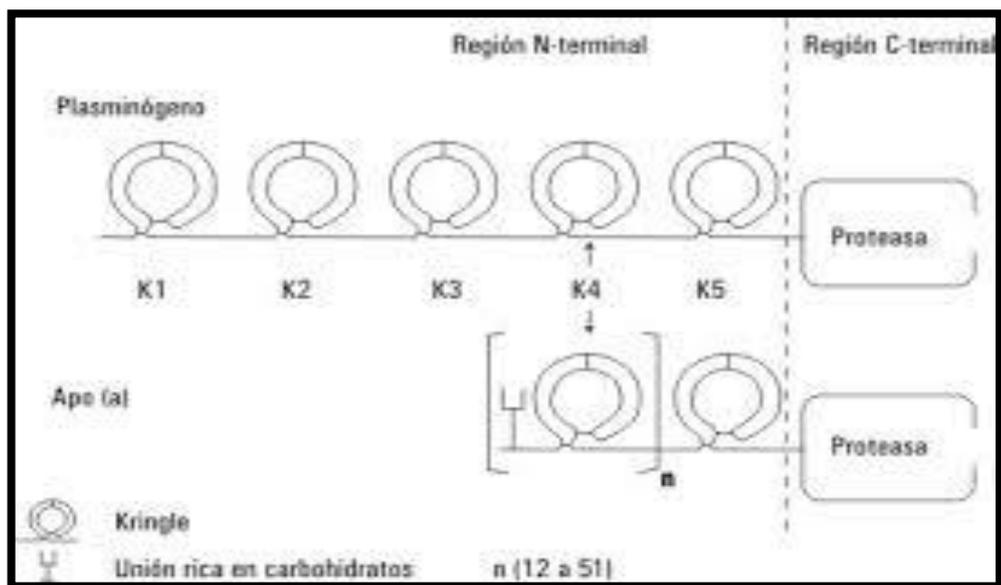
En el caso del plasminógeno contiene cinco dominios (K₁, K₂, K₃, K₄ Y K₅) y el de la apo(a) presenta múltiples copias de K₄ ¹⁰⁶.

FIGURA 4



Esta homología del kringle 4 hace que la Lp(a) compita con el plasminógeno en su capacidad para unirse a la fibrina, cualidad que explicaría alguna de las acciones de la Lp(a)¹⁰⁷.

FIGURA 5



El tercio lipídico de la lipoproteína A está formado sobre todo por ésteres de colesterol y en el postprandial abundan los TG y el contenido hidrocarbonado, un 28% de su peso, constituye una molécula altamente glucosilada y con restos de N acetil neuramínico. Su diámetro es algo mayor a la LDL, mide entre 26 a 30 nm, con una densidad de 1,040 a 1,130 grs/ml¹⁰⁵.

La Apo(a) es una partícula que tiene un peso molecular que varía entre 187.000 daltons para la apo(a) que contiene 12 kringles 4, y 662.000 daltons si contiene 50 kringles 4¹⁰⁵, variaciones debidas a la presencia de una serie de isoformas cuyo peso molecular depende del número de dominios kringle 4 y del grado de glucosilación de la proteína. Se conocen al menos seis isoformas de apo(a) clasificadas según su movilidad electroforética con respecto a la apo B₁₀₀¹⁰⁸. La isoforma B migra de manera similar a la apo B₁₀₀, la isoforma F (faster) es más rápida y la isoforma S (slower) tiene una movilidad menor (S₁, S₂, S₃ y S₄) y por tanto mayor tamaño.

Hay una relación inversa entre el tamaño de las isoformas de la Apo(a) y el efecto antifibrinolítico de la Lipo(a). Las isoformas de mayor movilidad o menor número de kringles (F, B, S₁ y S₂) son las que más interfieren con la acción del plasminógeno, y por tanto se asociarán con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular⁶⁸.

Las concentraciones plasmáticas de la Lp (a) presentan una amplia distribución (entre 1 mg/dl y 200 mg/dl), atribuible al polimorfismo genético de éstas partículas y a su tamaño, presentando una relación inversa con el peso molecular de la apo(a). Los fenotipos B, S1 y S2 tienen concentraciones más elevadas de Lp (a) que los fenotipos S3 y S4.

Los niveles de Lp(a) en cada individuo vienen determinados por factores genéticos en un 90%, quedando un margen de modificación de solo el 10% ^{107,109}. Se considera que existe un exceso de Lp(a) cuando la concentración plasmática supera los 30mg/dl. En aquellas personas en que no se detecta Lp(a) se habla de fenotipo 0 o alelo nulo. La concentración plasmática de Lp(a) permanece estable y con un valor característico a lo largo de la vida, aunque diversas situaciones fisiológicas pueden modificarla. La concentración de Lp(a) es baja en el momento del nacimiento y aumenta a los pocos días para permanecer prácticamente sin cambios, tanto en varones como en mujeres, aunque en éstas hay aumento durante la gestación¹¹⁰.

El catabolismo de la Lp(a) no es bien conocido. Puede realizarse a través de la vía del receptor de las LDL, aunque su afinidad es casi nula por estos receptores. Otra vía posible sería la internalización por los macrófagos(receptor scavenger) de la pared arterial cuando la Lipo (a) está oxidada¹¹¹. Ambas vías no explican la degradación de la Lp(a) del plasma, por lo que se ha sugerido que podría representar un medio de transporte de las LDL a las zonas de reparación de la pared arterial, aportando colesterol a los

fibroblastos¹¹² permitiendo así su proliferación, hecho considerado como una ventaja selectiva en la evolución, en opinión de Brown y Goldstein¹¹³.

Aunque en la actualidad se desconoce la función biológica de las moléculas de Lp(a), su importancia clínica radica en el papel que desempeña en los procesos fisiopatológicos relacionados con la hemostasia y la aterogenesis

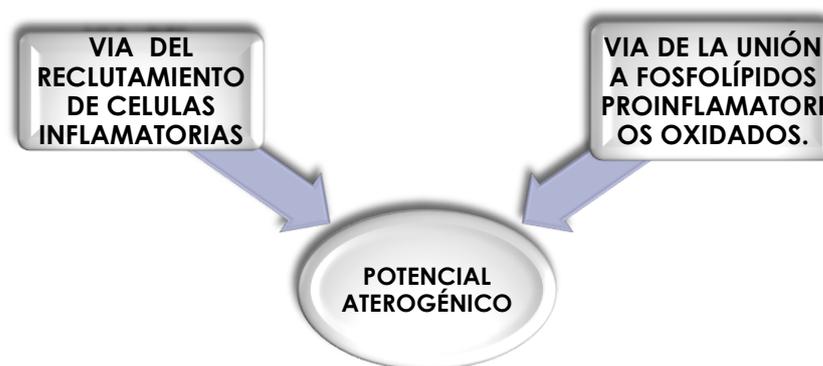


FIGURA 6

Vía de reclutamiento de células inflamatorias

Después de la transferencia de Lp(a), desde el plasma a la capa íntima de la pared arterial, se unirá a la matriz extracelular a través de la apoB₁₀₀ y a la apo(a). El colesterol que transporta la Lp(a) contribuirá a la expansión de la placa aterosclerótica¹¹⁴.

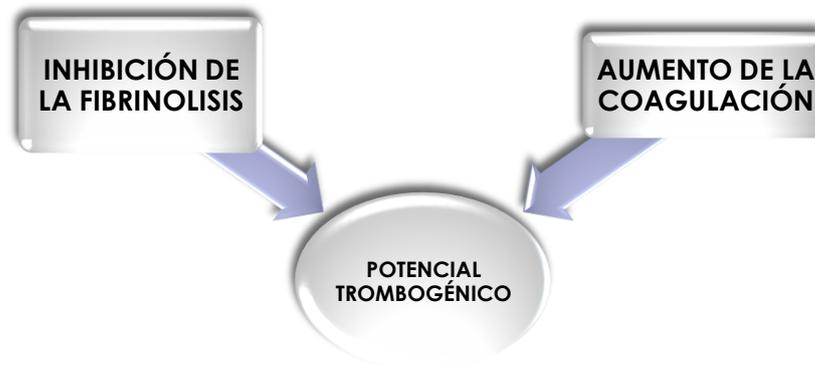
La Lp(a) se une a la fibronectina, a través de un receptor específico, presente en las lesiones ateroscleróticas iniciales, y pasa

al espacio subendotelial. Además su afinidad por la fibrina depositada en las lesiones intimaes permite que se deposite. La fagocitosis de las partículas de Lp(a), especialmente en las formas oxidadas o modificadas por formación de complejos de tipo proteoglicano, transforma a los macrófagos en células espumosas, con liberación de citoquinas que estimulan la permeabilidad de las células endoteliales, la proliferación de células musculares lisas y el aumento de expresión de moléculas de adhesión, promoviendo la adherencia de monocitos y su migración transendotelial¹¹⁵⁻¹¹⁷ .

Vía de la unión a fosfolípidos proinflamatorios oxidados

La Lp(a) se une a estos fosfolípidos a través de la apo(a) y de la apoB₁₀₀, y participa de su transporte a través del plasma. Aunque los mecanismos no están del todo aclarados, parece que pueden inducir la expresión de los macrófagos. Se ha descrito que las concentraciones plasmáticas de los fosfolípidos oxidados presentes en la Lp(a) reflejan la presencia y extensión de la enfermedad coronaria documentada angiográficamente¹¹⁸.

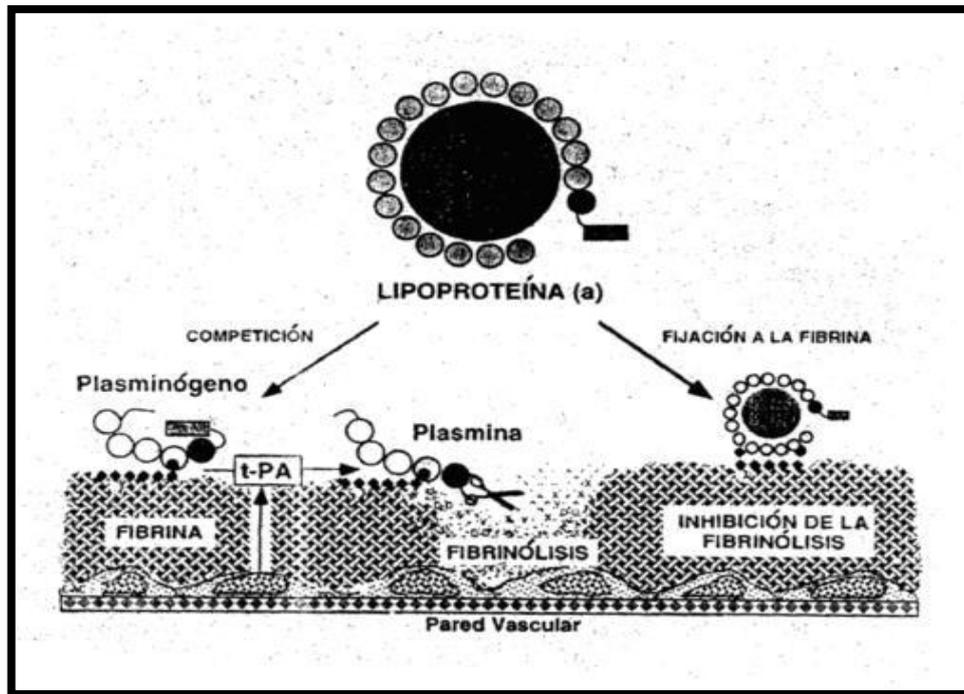
FIGURA 7



Inhibición de la fibrinólisis

El potencial trombogénico se debe a la homología estructural de su fracción apo(a) con el plasminógeno y por la capacidad de unión con sus receptores, impidiendo la acción del mismo con lo que resultaría inhibida la fibrinólisis¹¹⁹. Aunque hay controversia respecto a los mecanismos de inhibición, parece que los residuos de lisina del kringle 4 de la apo(a) presentan una alta afinidad por las moléculas de fibrina, compitiendo con el plasminógeno por los sitios de unión, con lo que se inhibe la fibrinólisis y se favorece la trombosis¹²⁰.

FIGURA 8



Aumento de la coagulación

La apo(a) estimula en el endotelio la síntesis del inhibidor1 del activador del plasminógeno (PAI-1), principal inhibidor del sistema fibrinolítico, lo cual estabiliza el coagulo sanguíneo con el consiguiente aumento de la trombosis¹²¹.

Los factores dietéticos y nutricionales pueden influir en los valores de Lp(a), especialmente la ingestión de ácidos grasos y de alcohol. Se han comprobado aumentos de Lp(a) por ingestión de ácido eláidico, el ácido trans del ácido oleico, presente en algunas margarinas y con dietas ricas en ácido palmítico; ambos ácidos grasos aumentan también las LDL y son aterógenos; por contra, la ingesta de ácido oleico normaliza los valores elevados de Lp(a)

provocados por los ácidos aterógenos^{122,123}. El alcohol a dosis altas parece disminuir las concentraciones de Lp(a) hasta un 30%¹²⁴, y la abstinencia de alcohol en sujetos alcohólicos hipercolesterolémicos se acompaña de valores elevados de Lp(a)¹²⁵.

Ya en 1971 autores como Dahlen GH y Ericson CA describieron la asociación de angor y la presencia de la banda prebeta en el lipidograma¹²⁶. Esta migración prebeta característica de la Lp (a) se debe a la gran cantidad de ácido siálico que posee la Apo (a), determinando una carga negativa de la misma.

Un aumento de Lp(a) (> 30 mg/dl) se ha asociado de manera independiente a la arteriopatía periférica¹²⁷, al ACV¹²⁸ y a la reestenosis coronaria después de angioplastia y by pass coronario⁸⁸. También ha resultado ser el factor de riesgo que mejor discrimina la aparición de enfermedad coronaria en pacientes afectados de hipercolesterolemia familiar heterocigota, después de ajustar otros factores de riesgo¹²⁹. Del mismo modo se ha asociado a patrones severos de aterosclerosis coronaria en individuos jóvenes¹³⁰, y similar efecto ocurre cuando el aumento de la Lp(a) coincide con valores de colesterol transportado en las LDL (cLDL) superiores a 120-130 mg/dl¹³¹⁻¹³³.

Por otro lado, la persistencia de valores elevados de Lp(a) después de lograr un descenso importante del cLDL contribuye a un avance menor de la aterosclerosis y a un menor riesgo de enfermedad coronaria, postulándose que los pacientes que se encuentran en el percentil 90 de la distribución de la lipoproteína

no padecen un mayor riesgo cardiovascular si se alcanza un control correcto de los valores de cLDL¹³⁴.

Queda por dilucidar la asociación de los diferentes polimorfismos de la Lp(a) con la enfermedad cardiovascular¹³⁵.

Marcadores inflamatorios

La respuesta inflamatoria está presente en cada una de las etapas del desarrollo de la placa aterosclerótica, hallándose implicadas moléculas bioactivas características de la inflamación¹³⁶. Se puede considerar a la aterosclerosis como una respuesta inflamatoria al daño endotelial¹³⁷. Serán marcadores inflamatorios con características predictoras de riesgo cardiovascular a los siguientes

FIGURA 9



Uno de los principales problemas de estos biomarcadores es la medición de los valores y sus puntos de corte en las determinaciones analíticas. Para que estos factores puedan ser utilizados, deberá considerarse la estabilidad del análisis, la disponibilidad comercial, la estandarización y la precisión, ésta última medida por el coeficiente de variación (CV).

TABLA 8

MARCADOR	ESTABILIDAD	DISPONIBILIDAD	ESTANDARIZACION	CV
Moléculas de adhesión	Inestable	Limitado	No	<15%
Citocinas	Inestable	Escasa	Si	<15%
Fibrinógeno	Inestable	Grande	Si	<8%
Amiloide sérico A	Estable	Única	Si	<9%
PCR ultrasensible	Estable	Grande	Si	<10%
Recuento leucocitario	Estable	Grande	Si	<3%
Pearson et al (107)				

Tanto la determinación de las moléculas de adhesión como de las citocinas presentan imprecisión con pobre estandarización, motivo por el que quedan excluidas para ser consideradas de uso rutinario en el laboratorio clínico. El fibrinógeno es relativamente inestable, y debe ser separado de las células y congelado si no se analiza inmediatamente. El amiloide sérico A presenta un único análisis nefelométrico comercial disponible y sólo es utilizado en investigación. La proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR_s) puede ser determinada por

varios métodos (radioinmunoensayo, inmunonefelometria, inmunoluminometria y ELISA), es muy estable y muestra una óptima estandarización. Todos estos datos permiten decir que la PCR_s en la actualidad es el mejor marcador desde el punto de vista del análisis de laboratorio¹³⁸.

Desde hace tiempo se conoce que un recuento leucocitario elevado se asocia con mayor riesgo cardiovascular¹³⁹ , aunque su utilidad presenta limitaciones, debido a lo inespecífico del mismo. Así se encuentra un recuento elevado en los fumadores y otras enfermedades. Aún así Danesh et al realizaron un metanálisis que atribuyo al recuento elevado de leucocitos un riesgo relativo de presentar enfermedad cardiovascular del 1,4(IC95%: 1.3-1.5)¹⁴⁰.

Se ha observado que las cifras de fibrinógeno elevadas constituyen un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular¹⁴¹ . En el estudio SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute Coronary Syndrome) ha sido el fibrinógeno junto con el NT-proBNP (fragmento terminal del péptido natriuretico cerebral) los únicos biomarcadores relacionados con la aparición de enfermedad cardiovascular en el seguimiento¹⁴². Se considera hiperfibrinogenemia a un valor de fibrinógeno >400mg/dl¹⁴³.

A comienzos del siglo XX , la proteína C reactiva se consideraba un marcador poco específico en enfermedades infecciosas, autoinmunes o tumorales¹⁴⁴ . Posteriormente con el

desarrollo del análisis ultrasensible los estudios caso-control realizados pudieron demostrar que valores elevados de PCR_s (intervalo 1-5µg/ml) constituían un fuerte predictor de enfermedad coronaria, ACV y arteriopatía periférica, después de ajustar los factores de riesgo clásicos^{85,145,146}. El Grupo Multidisciplinario par el Estudio del Riesgo Cardiovascular aconseja su determinación en pacientes con riesgo intermedio¹⁴⁷. En la práctica clínica las cifras de PCR_s se clasifican en tres categorías, basándose en más de 15 estudios poblacionales con más de 40.000 pacientes incluidos¹⁶⁹ :

- Riesgo bajo: < 1 mg/l
- Riesgo intermedio: 1-3 mg/l
- Riesgo alto: > 3 mg/l

Predisposición genética

La historia familiar de EAP sobre todo si es de instauración en edad temprana es un factor de riesgo independiente de fuerte asociación. Se sabe que la predisposición a presentar EAP es multigénica, aunque aún son pocos los estudios existentes. En un estudio reciente¹⁴⁹ se encontró una asociación entre el alelo C rs 1333049 (una variante del cromosoma 9p21) y un aumento de prevalencia de EAP medida por ITB.

Polimorfismos genéticos implicados en la enfermedad cardiovascular han sido considerados factores de riesgo emergentes

por la International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease¹⁵⁰.

POLIMORFISMO Y GEN
G20210A en el gen del factor II (protrombina)
gly460trp en el gen alfa adducin (ADD ₁)
glu298asp (G894T) en el gen de la oxido nítrico sintetasa (NOS3)
cys112arg, arg158cys, en el gen de la apolipoproteina E (APOE)
leu33pro en la subunidad β3 integrin (glucoproteina trombocito IIIA, ITGB3)
4G/5G en el gen del activador inhibidor 1 del plasminógeno (PAI 1)
val640leu en el gen de la p-selectina (SELP)
C582T en el gen de la interleucina 4 (IL4)
C677T en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)
Haplotipo HapA en el gen de la proteína activadora de la 5-lipo-oxigenasa (ALOX5AP)

TABLA 9

Assmann et al¹⁷¹

Infecciones

Durante algún tiempo se estudio la relación entre ciertos agentes infecciosos actuando de manera crónica y la enfermedad cardiovascular, como son el *Helicobacter pylori*, la *Chlamydia pneumonie* (más fuerte asociación) y el citomegalovirus. Sin embargo un metanálisis realizado por Danesh que valoraba la relación de la *C. pneumonie* con la enfermedad coronaria no encontró ésta asociación¹⁵¹. Se plantea la hipótesis de si estos

agentes infecciosos son una causa de aterosclerosis o meros acompañantes del proceso inflamatorio¹⁵².

Biomoléculas de origen cardíaco

Las moléculas de síntesis cardíaca emergen como futuros marcadores de riesgo, que precisan de estudio para conocer su importancia y aplicación clínica¹³⁵.

- Péptido natriurético cerebral (BNP)

El BNP, aislado inicialmente del cerebro porcino, deriva de una prohormona (proBNP) que se almacena en los gránulos secretores de los miocitos. Tiene una vida media de 18 minutos. Entre sus funciones se puede estar la inhibición del sistema simpático y de la secreción de renina, angiotensina II y aldosterona. Produce vasodilatación y descenso de la presión arterial y estimula la secreción de sodio y agua¹⁵³. Es un biomarcador con utilidad diagnóstica y pronóstica de la insuficiencia cardíaca¹⁵⁴.

- Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (insulin-like growth factor type 1 o IGF-1)

El IGF-1 se une a las proteínas de unión IGFBP permitiendo la unión con el receptor y por tanto la acción de la IGF-1, que consiste en facilitar la quimiotaxis de los macrófagos, la captación de cLDL y la liberación de citocinas proinflamatorias en el

subendotelio. Estas alteraciones son las responsables de su efecto aterogénico coronario¹⁵⁵. De una de las proteínas de unión (IGFBP-4) se ha aislado una nueva proteasa específica, una metaloproteasa con características proaterogénicas, la PAPPP-A o proteína plasmática A asociada al embarazo, que podría ser un nuevo marcador que identificase placas ateroscleróticas vulnerables, ya que se encuentra elevada en pacientes con angina inestable e infarto agudo de miocardio¹⁵⁶.

LDL oxidasas

La oxidación de las LDL una vez atravesado el endotelio vascular la convierte en citotóxica, desarrollando propiedades quimiotácticas para los monocitos e induciendo la expresión de algunas citocinas, como la TNF α e interleucina1. Son fagocitadas por los monocitos y se transforman en células espumosas que al sufrir apoptosis facilitan el depósito lipídico en la pared arterial y por tanto el proceso aterogénico¹⁵⁷. Se pueden medir con técnicas directas o indirectas, aunque se desconoce actualmente su utilidad en la clínica⁶⁸.

LDL pequeñas y densas

Estas lipoproteínas están fuertemente relacionadas con otros factores de riesgo como la hiperapobetalipoproteinemia, la hipertrigliceridemia, la acumulación de VLDL y la disminución del cHDL y ApoI^{80,158}. Su aterogenicidad se debe a que estas partículas presentan una menor afinidad por los receptores de las LDL y

atraviesan fácilmente el endotelio vascular, oxidándose más fácilmente. Pero no se dispone de una metodología de bajo coste que permita valorar estas lipoproteínas⁸⁰.

Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína (Lp-PLA2)

La Lp-PLA2 es secretada por los monocitos-macrófagos de la capa endotelial donde existen placas vulnerables. El 80% es transportada en el plasma unido a las LDL y el resto distribuida entre las HDL y las VLDL. Actúa produciendo hidrólisis de las LDL oxidadas, que a su vez produce lisofosfatidilcolina (lisoFC) y ácidos grasos oxidados (AGOx). La lisoFC deteriora la función endotelial, causa muerte celular por rotura de las membranas induciendo la apoptosis de células musculares lisas y macrófagos. Los AGOx tienen una función quimiotáctica para los monocitos^{159,160}.

La Lp-PLA2 circulante es un marcador inflamatorio que estudios epidemiológicos han relacionado con el aumento de riesgo cardiovascular, sobre todo por su relación con la placa vulnerable. El estudio ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities) establece que la Lp-PLA2 y la PCR_s son complementarias para identificar sujetos de alto riesgo de enfermedad coronaria y cerebrovascular^{161,162}. En el estudio Rotterdam la Lp-PLA2 es un predictor independiente de enfermedad coronaria y cerebrovascular¹⁶³. En el estudio MONICA Augsburg los valores elevados de Lp-PLA2 predicen una futura enfermedad coronaria independientemente de los valores de PCR_s ¹⁶⁴.

Cistatina C

La cistatina C es una proteína de baja masa molar, cuyo estudio ha despertado un interés creciente desde el año 1985 cuando Simonsen y cols demostraron que su concentración en suero presentaba una correlación negativa con la tasa de filtrado glomerular.

La cistatina C pertenece al grupo de las cistatinas humanas, inhibidoras de las cistein-proteasas . Su producción es constante por todas las células nucleadas del organismo, y debido a su tamaño y naturaleza catiónica, se filtra libremente por el glomérulo. Una vez en la luz tubular, la cistatina C es reabsorbida y destruida totalmente por las células del epitelio tubular. De forma que no se reincorpora al flujo sanguíneo ni aparece en la orina.

La cistatina C se considera el inhibidor fisiológico más importante de las proteasas de la cisteína endógena, que juegan un papel importante en el metabolismo intracelular de péptidos, en el tratamiento proteolítico de las prehormonas y en el catabolismo del colágeno, y se cree que la cistatina C podría modular la actividad de las proteasas secretadas o liberadas por células dañadas en el proceso de necrosis. Serán por tanto las cistatinas fundamentales en los procesos de regulación y prevención del potencial daño proteolítico local¹⁶⁵.

Los valores normales de la concentración plasmática de cistatina C en los adultos oscilan entre 0.60 y 1.50 mg/l, con ligeras variaciones según el método de determinación utilizado

(turbidimetría o nefelometría). Su producción , y por tanto sus niveles sanguíneos, no se modifican por la edad, sexo o por la masa muscular. Todo ello hace que se haya considerado un marcador más sensible y específico que la creatinina para estimar de forma indirecta la función renal^{166,167}.

La cistatina C muestra una buena correlación con el FG (medido por estándares de máxima fiabilidad), similar o incluso superior a la de la creatinina, según se desprende del metanálisis realizado por Dharnidharka en 2002¹⁶⁸.

Una de las ventajas de ésta molécula sobre la tradicional medición de creatinina plasmática es su mayor sensibilidad para detectar leves disminuciones del FG^{169,171} , particularmente en pacientes con masa muscular disminuída⁶⁹ . Sin embargo no parece superior cuando se compara con el FG estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault o la del MDRD^{172,175}.

Se han propuesto varias ecuaciones para estimar el FG mediante la cistatina C plasmática^{176,178} , y su fiabilidad podría ser superior a las fórmulas para el cálculo de aclaramiento basadas en la creatinina plasmática, pero éste hecho sólo se ha estudiado en poblaciones especiales y no en población general^{179,182}. El valor de la determinación de cistatina C como reflejo del FG en los estadios avanzados de insuficiencia renal crónica es dudoso y no parece aportar mucho más que la creatinina en la estimación de la función renal^{183,184}.

Las concentraciones de cistatina C son más elevadas en los mayores de 60 años como consecuencia de la pérdida de función renal con la edad^{185,186}. El hipotiroidismo hace descender los niveles de cistatina C, mientras que el hipertiroidismo los aumenta, independientemente de los cambios del FG, al contrario de lo que ocurre con la creatinina plasmática^{187,188}. Se ha descrito un incremento de los niveles de cistatina C en pacientes con hepatopatía que parece correlacionarse con la gravedad de la misma¹⁸⁹. Algunos tumores son capaces de sintetizar y segregar altas cantidades de cistatina C¹⁹⁰.

1.5 CARGA ATEROSCLERÓTICA : GROSOR MEDIO-INTIMAL

La medición del grosor intimo medial arterial mediante ecografía permite detectar el engrosamiento de la pared arterial producido por la enfermedad aterosclerótica¹⁹¹ en fases incipientes cuando todavía no se ha producido una reducción de la luz arterial, es decir en fase subclínica de la enfermedad. El campo de la imagen no invasiva ofrece la posibilidad de cuantificar la carga aterosclerótica en regiones accesibles¹⁹².

La carga aterosclerótica del paciente puede llevarse a cabo mediante ecodoppler modo B, mediante resonancia magnética¹⁹³ y mediante tomografía por emisión de positrones y tomografía computerizada por emisión de fotón único¹⁹⁴.

El modo B de ultrasonido con flujo doppler se ha impuesto como la modalidad de imagen de elección para la determinación del grosor íntimo medial (GIM) arterial. Las sondas de emisión doppler de 8 Mhz pueden ser utilizadas en el estudio de arterias de mediano-gran calibre, como son las arterias carótidas, femorales o humerales. Además con esta técnica puede caracterizarse la placa de ateroma, ya que la ecogenicidad de la placa está determinada por su composición. Una placa hipocogénica heterogénea está asociada con la existencia de lípidos, mientras que una placa hiperecogénica homogénea es sobre todo fibrosa¹⁹⁵.

Diversos estudios en los que se comparaban las mediciones ultrasonográficas con la histología han demostrado que la medición con ultrasonidos del GIM de la pared posterior de la carótida primitiva refleja el verdadero grosor de la pared¹⁹⁶. Y aunque todas las técnicas ecográficas son operador-dependientes, la reproductibilidad es muy alta si la medición se lleva a cabo en la cara posterior de la arteria carótida primitiva, a un centímetro de su bifurcación^{197,198}.

Pese a la creciente base científica, la medición del grosor íntimo medial carotídeo (GIM-c) no se ha llegado a implantar en la práctica clínica. Uno de los principales motivos es que se carece de valores de referencia para nuestra población, no siempre acordes con los valores del resto de la población europea, sobre todo en latitudes más nórdicas. En España se han llevado a cabo algunos estudios en población sana sin factores de riesgo para determinar

valores de referencia^{199,201}. En todos los estudios se ha considerado patológico los valores de GIM-c por encima del percentil 75^{65,202}. Los valores de referencia variaran con la edad y el género.

TABLA 10

Percentiles 25, 50 y 75 del grosor íntima-media (GIM) medio y máximo de la carótida común (en milímetros) en función del grupo de edad en varones

Variables	Grupos de edad (años)					
	≤ 35 (n = 34)	36-45 (n = 24)	46-55 (n = 26)	56-65 (n = 21)	> 65 (n = 20)	Todos (n = 125)
GIM medio						
Media (DE)	0,50 (0,09)	0,57 (0,11)	0,62 (0,12)	0,65 (0,13)	0,73 (0,13)	0,60 (0,14)
Percentil 25	0,43	0,48	0,55	0,56	0,64	0,50
Percentil 50	0,50	0,57	0,61	0,63	0,74	0,58
Percentil 75	0,55	0,68	0,74	0,73	0,89	0,68
GIM máximo						
Media (DE)	0,59 (0,13)	0,66 (0,14)	0,76 (0,20)	0,76 (0,17)	0,89 (0,19)	0,72 (0,19)
Percentil 25	0,50	0,53	0,60	0,63	0,70	0,60
Percentil 50	0,60	0,60	0,72	0,70	0,92	0,70
Percentil 75	0,70	0,81	0,93	0,90	1,10	0,80

DE: desviación estándar.

Percentiles 25, 50 y 75 del grosor íntima-media GIM medio y máximo de la carótida común (en milímetros) en función del grupo de edad en mujeres

Variables	Grupos de edad (años)					
	≤ 35 (n = 34)	36-45 (n = 24)	46-55 (n = 26)	56-65 (n = 21)	> 65 (n = 20)	Todos (n = 125)
GIM medio						
Media (DE)	0,41 (0,10)	0,47 (0,13)	0,59 (0,15)	0,62 (0,11)	0,67 (0,14)	0,55 (0,16)
Percentil 25	0,34	0,38	0,47	0,54	0,59	0,45
Percentil 50	0,41	0,48	0,59	0,60	0,65	0,55
Percentil 75	0,53	0,58	0,70	0,69	0,82	0,64
GIM máximo						
Media (DE)	0,50 (0,11)	0,54 (0,14)	0,68 (0,18)	0,73 (0,14)	0,84 (0,17)	0,66 (0,19)
Percentil 25	0,40	0,40	0,52	0,63	0,70	0,50
Percentil 50	0,50	0,53	0,70	0,70	0,82	0,60
Percentil 75	0,60	0,60	0,80	0,84	1,02	0,80

DE: desviación estándar.

Estudio VALCAR (Dr. Martínez-Hervás) (20)

El P75 del GIM-c medio fue de 0.613 mm en los varones y 0.527 mm en las mujeres, según el estudio realizado por Martínez-Hervás en Valencia²⁰⁰, ligeramente inferiores al estudio realizado en Zaragoza por Jarauta et al¹⁹⁹ y similar al estudio que realizó en Barcelona por Junyent et al²⁰³.

Los principales factores determinantes del GIM han sido la edad y el sexo masculino, aunque la correlación principal se establece con la edad^{199,200,202}. El aumento del GIMc se hace más acusado a partir de la quinta década de la vida en los varones y la sexta en mujeres²³². En poblaciones americanas además se añade como factor determinante la raza²⁰⁴.

El GIM ha sido validado como un marcador de enfermedad aterosclerótica generalizada²⁰⁵, y de hecho se correlaciona de manera lineal con el número de factores de riesgo aterosclerótico²⁰⁶.

Uno de los motivos por los que éste índice puede considerarse un marcador de riesgo vascular es que refleja la existencia aterosclerosis generalizada, a nivel de aorta abdominal²⁰⁷, a nivel de extremidades inferiores^{208,209}, incluso se ha visto asociación con la hipertrofia ventricular izquierda²¹⁰. Pacientes con enfermedad coronaria sintomática tienen aumentado el GIMc en comparación con controles asintomáticos²¹¹. El incremento del GIM-c se asocia de forma independiente con el riesgo de infarto agudo de miocardio y de ictus isquémico; así por cada 0.1 mm de aumento, el riesgo de IAM se eleva entre un 10-15% y el de ictus entre un 10-15%²¹². Algunos autores sin embargo encuentran ésta asociación débil²¹³.

En ensayos de prevención con tratamientos hipolipemiantes vieron que la disminución del GIMc se asociaba con un descenso en la incidencia de eventos cardiovasculares²¹⁴. Por

este motivo, dado que se correlaciona bien la medición del GIMc con la progresión/regresión de la aterosclerosis, puede ser un buen método para monitorizar el efecto que ejerce un tratamiento determinado²¹⁵.

La medición del GIM-c podría informar sobre la edad vascular del paciente, en el mismo sentido que se ha establecido para las ecuaciones de riesgo de Framingham y del proyecto SCORE europeo²¹⁶⁻²¹⁸. De hecho, las Guías Europeas de Hipertensión recomiendan su uso para valorar la afectación silenciosa de órgano diana²¹⁹.

1.6 ESTRATIFICACION DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

El riesgo cardiovascular (RCV) es la probabilidad de presentar una enfermedad cardiovascular en un periodo de tiempo determinado, generalmente de 5 ó 10 años²²⁰, y se expresa como el porcentaje de personas que presentarán uno de estos episodios durante éste período de tiempo, es la tasa de incidencia.

La estimación del RCV es la forma más razonable y coste-efectiva de determinar las prioridades de prevención cardiovascular en personas asintomáticas y permite asignar los recursos en función de las necesidades^{221,222}.

Por tanto la estratificación del RCV permitira^{223,224}:

1. Clasificar poblaciones e individuos según el riesgo :
alto, medio o bajo.
2. Determinar la frecuencia de cada uno de los FR de
manera individual.
3. Establecer estrategias de prevención, según los
niveles de riesgo y los recursos disponibles.
4. Evaluar el impacto de las acciones preventivas.

Existen dos métodos de cálculo de RCV: cualitativos y cuantitativos. Los cualitativos se basan en la suma de factores de riesgo y clasifican al individuo en riesgo leve, moderado y alto riesgo. Los cuantitativos nos dan un número que es la probabilidad de presentar un evento cardiovascular en un determinado tiempo; la forma de cálculo es a través de programas informáticos, basados en ecuaciones de predicción de riesgo, o las llamadas **tablas de riesgo cardiovascular**.

La mayoría de estos métodos se basan en la función de riesgo derivada del estudio estadounidense de Framingham^{225,226}. Sin embargo esta función sobrestima el riesgo de algunas poblaciones estudiadas²²⁷⁻²²⁹. En nuestro país se obtienen puntuaciones altas en las ecuaciones de riesgo cardiovascular que sin embargo no se correlacionan con las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica^{230,231}.

Este hecho motivó el desarrollo de un modelo europeo propio, el sistema SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)²³² incorporado en la tercera Task Force europea²³³ y con el que es posible estimar el riesgo de muerte CV a 10 años.

A continuación describiremos las tablas de RCV más importantes, aunque actualmente más por interés histórico que por aplicación práctica de las mismas :

- Framingham clásica
- Framingham por categorías
- Nuevas tablas Framingham.
- Sociedades Europeas.
- Sociedades Británicas.

Tablas de riesgo Framingam

Utiliza un método de puntuación en base a las siguientes variables :

- Edad (35-74 años).
- Sexo.
- cHDL
- Colesterol total.
- Presión arterial sistólica.
- Tabaquismo (si/no).
- Diabetes (si/no).
- Hipertrofia ventricular izquierda (si/no)

Es el método recomendado por el grupo PAPPs-semFYC (Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria)²³⁴, pues se puede asumir, si no hay datos de cHDL un valor de 39 mg/dl en varones y 43 mg/dl en mujeres, si no tenemos un electrocardiograma (EKG), consideraremos que no presenta hipertrofia ventricular izquierda. Con los datos de colesterol total, hábito tabaquico y presión arterial sistólica se puede realizar un cálculo aproximado de su RCV²³⁵.

Los inconvenientes serían que al estar basada en el estudio de Framingham, que es una población americana, la prevalencia del riesgo esta sobreestimado en las poblaciones europeas^{228,236}. Son útiles al comparar poblaciones, pero plantean ciertas dudas a la hora de valorar el riesgo individual²³⁴. No considera dentro de sus variables la historia familiar de enfermedad coronaria precoz^{237,238}. No se puede aplicar a pacientes con enfermedad cardiovascular manifiesta.

TABLA 11

Mujer edad	Puntos	Hombre edad	Puntos	HDL-c mg/dl	Puntos	Coolest. - total	Puntos	PAS	Puntos
30	- 12	30	- 2	25-26	7	139-151	- 3	98-104	- 2
31	- 11	31	- 1	27-29	6	152-166	- 2	105-112	-1
32	- 9	32-33	0	30-32	5	167-182	- 1	113-120	0
33	- 8	34	1	33-35	4	183-199	0	121-129	1
34	- 6	35-36	2	36-38	3	200-219	1	130-139	2
35	- 5	37-38	3	39-42	2	220-239	2	140-149	3
36	- 4	39	4	43-46	1	240-262	3	150-160	4
37	- 3	40-41	5	47-50	0	263-288	4	161-172	5
38	- 2	42-43	6	51-55	- 1	289-315	5	173-185	6
39	- 1	44-45	7	56-60	- 2	316-330	6		
40	0	46-47	8	61-66	- 3				
41	1	48-49	9	67-73	- 4				
42-43	2	50-51	10	74-80	- 5				
44	3	52-54	11	81-87	- 6				
45-46	4	55-56	12	88-96	- 7				
47-48	5	57-59	13						
49-50	6	60-61	14						
51-52	7	62-64	15						
53-55	8	65-67	16						
56-60	9	68-70	17						
61-67	10	71-73	18						
68-74	11	74	19						

Otros Factores	Puntos
Tabaquismo	4
Diabetes: Hombres	3
Mujeres	6
Hipertrofia Vizda.	9

Puntos y Riesgo coronario a los 10 años

Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo
< 1	< 2%	9	5%	17	13%	25	27%
2	2%	10	6%	18	14%	26	29%
3	2%	11	6%	19	16%	27	31%
4	2%	12	7%	20	18%	28	33%
5	3%	13	8%	21	19%	29	36%
6	3%	14	9%	22	21%	30	38%
7	4%	15	10%	23	23%	31	40%
8	4%	16	12%	24	25%	32	42%

Tabla de riesgo Framingham clásica

Anderson et al²³⁹

Además predice mejor el riesgo en sujetos de mayor edad, que en los jóvenes y no es adecuada para personas que presenten un único factor de riesgo grave o muy grave, como sería el caso de la diabetes²⁴⁰.

Tablas de Framingham por categorías

Para poder adaptar la ecuación de riesgo de Framingham a las recomendaciones del NCEP (National Cholesterol Education Program)²⁴¹ y al V JNC (V Joint National Committee)²⁴² en 1998 Wilson publica las tablas de riesgo Framingham por categorías²⁴³ (tabla 12). Posteriormente en 1999 Grundy²²⁵ (tabla 13) realizó algunas modificaciones de las tablas previas, considerando la diabetes como una glucosa basal >126 mg/dl, acorde a los nuevos criterios de la Asociación Americana de Diabetes. Además introducen el riesgo de presentar un "hard CHD" (evento duro), que incluye a la angina inestable, al infarto agudo de miocardio y muerte coronaria.

Es el método recomendado actualmente por la AHA (American Heart Association) y el ACC (American College of Cardiology) pues puntúa los factores de riesgo en base a su severidad o categoría . Se puede utilizar tanto el riesgo absoluto de enfermedad coronaria como el riesgo relativo . Utiliza una variable menos, ya que no considera la hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada mediante EKG.

Según algunos autores la exactitud de este sistema por categorías es similar al anterior de variables continuas²⁴⁴.

TABLA 12

(Riesgo de enfermedad coronaria total)

PASO 1

EDAD	PUNTUACIÓN	
	Hombre	Mujer
30-34	-1	-9
35-39	0	-4
40-44	1	0
45-49	2	3
50-54	3	6
55-59	4	7
60-64	5	8
65-69	6	8
70-74	7	8

PASO 2

DIABETES	PUNTUACIÓN	
	Hombre	Mujer
NO	0	0
SÍ	2	4

PASO 3

FUMADOR/A	PUNTUACIÓN	
	Hombre	Mujer
NO	0	0
SÍ	2	2

PASO 4

Colesterol total	PUNTUACIÓN	
	Hombre	Mujer
<160	-3	-2
160-199	0	0
200-239	1	1
240-279	2	1
>280	3	3

PASO 5

HDL COLESTEROL	PUNTUACIÓN	
	Hombre	Mujer
<35	2	5
35-44	1	2
45-49	0	1
50-59	0	0
>60	-2	-3

PASO 6

PRESIÓN ARTERIAL HOMBRES	
Sistólica	Diastólica
<80	80-84 85-89 90-99 >100
<120	0 Ptos.
120-129	0 Ptos.
130-139	1 Pto.
140-159	2 Ptos.
>160	3 Ptos.

PRESIÓN ARTERIAL MUJERES	
Sistólica	Diastólica
<80	80-84 85-89 90-99 >100
<120	-3 Ptos.
120-129	0 Ptos.
130-139	0 Ptos.
140-159	2 Ptos.
>160	3 Ptos.

Quando la P.A. sistólica y diastólica aportan distinta puntuación se utiliza el mayor de los valores.

TABLA PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO EN FUNCIÓN DE LA PUNTUA-

PUNTOS	Riesgo de ECV (10 años)	
	Hombre	Mujer
-2	2%	1%
-1	2%	2%
0	3%	2%
1	3%	2%
2	4%	3%
3	5%	3%
4	7%	4%
5	8%	4%
6	10%	5%
7	13%	6%
8	16%	7%
9	20%	8%
10	25%	10%
11	31%	11%
12	37%	13%
13	45%	15%
14	>53%	18%
15	>53%	20%
16	>53%	24%
>17	>53%	>27%

Tabla de riesgo Framingham por categorías
Wilson et al²⁴³

TABLA 13

(Riesgo de "hard CHD" o "eventos duros")

PASO 1

EDAD	PUNTUACIÓN	
	Hombre	Mujer
30-34	-1	-9
35-39	0	-4
40-44	1	0
45-49	2	3
50-54	3	6
55-59	4	7
60-64	5	8
65-69	6	8
70-74	7	8

PASO 2

DIABETES	PUNTUACIÓN	
	Hombre	Mujer
NO	0	0
SÍ	2	4

PASO 3

FUMADOR/A	PUNTUACIÓN	
	Hombre	Mujer
NO	0	0
SÍ	2	2

PASO 4

Colesterol total	PUNTUACIÓN	
	Hombre	Mujer
<160	-3	-2
160-199	0	0
200-239	1	1
240-279	2	1
>280	3	3

PASO 5

HDL COLESTEROL	PUNTUACIÓN	
	Hombre	Mujer
<35	2	5
35-44	1	2
45-49	0	1
50-59	0	0
>60	-2	-3

PASO 6

PRESIÓN ARTERIAL HOMBRES		PRESIÓN ARTERIAL MUJERES		
Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica	
<80	80-84	85-89	90-99	>100
<120	0 Ptos.	0 Ptos.	1 Pto.	3 Ptos.
120-129	0 Ptos.	0 Ptos.	2 Ptos.	3 Ptos.
130-139	1 Pto.	0 Ptos.	2 Ptos.	3 Ptos.
140-159	2 Ptos.	2 Ptos.	3 Ptos.	3 Ptos.
>160	3 Ptos.	3 Ptos.	3 Ptos.	3 Ptos.

Quando la P.A. sistólica y diastólica aportan distinta puntuación se utiliza el mayor de los valores.

TABLA PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO EN FUNCIÓN DE LA PUNTUACIÓN

PUNTOS	Riesgo de ECV grave o eventos "duros" (10 años)	
	Hombres	Mujeres
0	2%	1%
1	2%	1%
2	3%	2%
3	4%	2%
4	5%	2%
5	6%	2%
6	7%	2%
7	9%	3%
8	13%	3%
9	16%	3%
10	20%	4%
11	25%	7%
12	30%	8%
13	45%	11%
14	>45%	13%
15	>45%	15%
16	>45%	18%
>17	>45%	>20%

Tabla de riesgo Framingham por categorías
 Grundy et al²²⁵

Nuevas tablas Framingham (D'Agostino)

Se añaden nuevos factores de riesgo a tener en cuenta, que se publican en el American Heart Journal²⁴⁵ , como son triglicéridos y menopausia en mujeres y cociente colesterol total/cHDL. Utilizan distintas variables según sean hombres o mujeres y existen tablas para prevención primaria y secundaria. El riesgo se calcula más a corto plazo, en dos años²³⁴.

TABLA 14

Probabilidad de evento coronario en 2 años en hombres de 35-74 años sin enfermedad cardiovascular previa.														
Edad		HDL-c								Diabetes		PAS		
		Coles. total	25	30	35	40	45	50	60	70	80	Sí = 3	No tto.	Sí tto.
35-39	0	160	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Sí = 3	< 110	0
40-44	1	170	8	7	6	5	4	4	2	1	0	No = 0	110-124	1
45-49	3	180	9	7	6	5	5	4	3	2	1		125-144	2
50-54	4	190	9	8	7	6	5	4	3	2	1		145-164	3
55-59	6	200	9	8	7	6	5	5	3	2	1		165-184	4
60-64	7	210	10	8	7	6	6	5	4	3	2		185-214	5
65-69	9	220	10	9	8	7	6	5	4	3	2		> 215	6
70-74	10	230	10	9	8	7	6	6	4	3	2		> 215	6
		240	10	9	8	7	7	6	5	4	3			
		250	11	9	8	8	7	6	5	4	3			
		260	11	10	9	8	7	6	5	4	3			
		270	11	10	9	8	7	7	5	4	3			
		280	11	10	9	8	8	7	6	5	4			
		290	12	10	9	9	8	7	6	5	4			
		300	12	11	10	9	8	7	6	5	4			

Puntos	Probabilidad (2 años)	Puntos	Probabilidad (2 años)	Puntos	Probabilidad (2 años)
0	0%	14	1%	28	17%
2	0%	16	2%	30	24%
4	0%	18	3%	32	32%
6	0%	20	4%	34	43%
8	0%	22	6%		
10	1%	24	9%		
12	1%	26	12%		

Probabilidad de recidiva coronaria en los 2 años en hombres de 45-74 años con enfermedad coronaria o trombosis cerebral												
Edad		HDL-c								Diabetes		
		Coles. total	25	30	35	40	45	50	60	70	80	Sí = 4
35-39	0	160	10	9	7	6	5	4	3	1	0	No = 0
40-44	1	170	11	9	8	7	6	5	3	2	1	
45-49	3	180	11	10	8	7	6	5	4	2	1	
50-54	4	190	12	10	9	8	7	6	5	3	2	
55-59	6	200	12	11	9	8	7	6	5	3	2	
60-64	7	210	13	11	10	9	7	7	5	4	2	
65-69	9	220	13	11	10	9	8	7	5	4	3	
70-74	10	230	13	12	10	9	8	7	6	4	3	
		240	14	12	11	10	9	8	6	5	4	
		250	14	13	11	10	9	8	6	5	4	
		260	15	13	12	10	9	8	7	5	4	
		270	15	13	12	11	10	9	7	6	5	
		280	15	14	12	11	10	9	7	6	5	
		290	16	14	13	11	10	9	8	6	5	
		300	16	14	13	12	11	10	8	7	6	

Puntos	Probabilidad (2 años)	Puntos	Probabilidad (2 años)	Puntos	Probabilidad (2 años)
0	3%	10	7%	20	14%
2	4%	12	8%	22	17%
4	4%	14	9%	24	19%
6	5%	16	11%	26	22%
8	6%	18	13%	28	25%
				30	29%

Nuevas tablas Framingham (hombres)
D'Agostino et al²⁴⁵

Tablas de riesgo de las Sociedades Europeas

En 1998 se realiza una revisión de las recomendaciones publicadas en 1994 de las Sociedades Europeas de Cardiología, Arteriosclerosis e Hipertensión, respecto a la prevención de la enfermedad coronaria en la práctica clínica²⁴⁶.

Las tablas que recomiendan utilizan las siguientes variables :

- Edad (30-70 años).
- Sexo.
- Tabaco.
- Colesterol total
- Presión arterial sistólica.

Existen dos tipos de tablas, según si el paciente es o no diabético. Elegiremos por tanto en primer lugar esta opción, después según edad, sexo y si es fumador o no se busca la casilla que más próxima se situé a las cifras de presión arterial sistólica y colesterol total del paciente²³⁴.

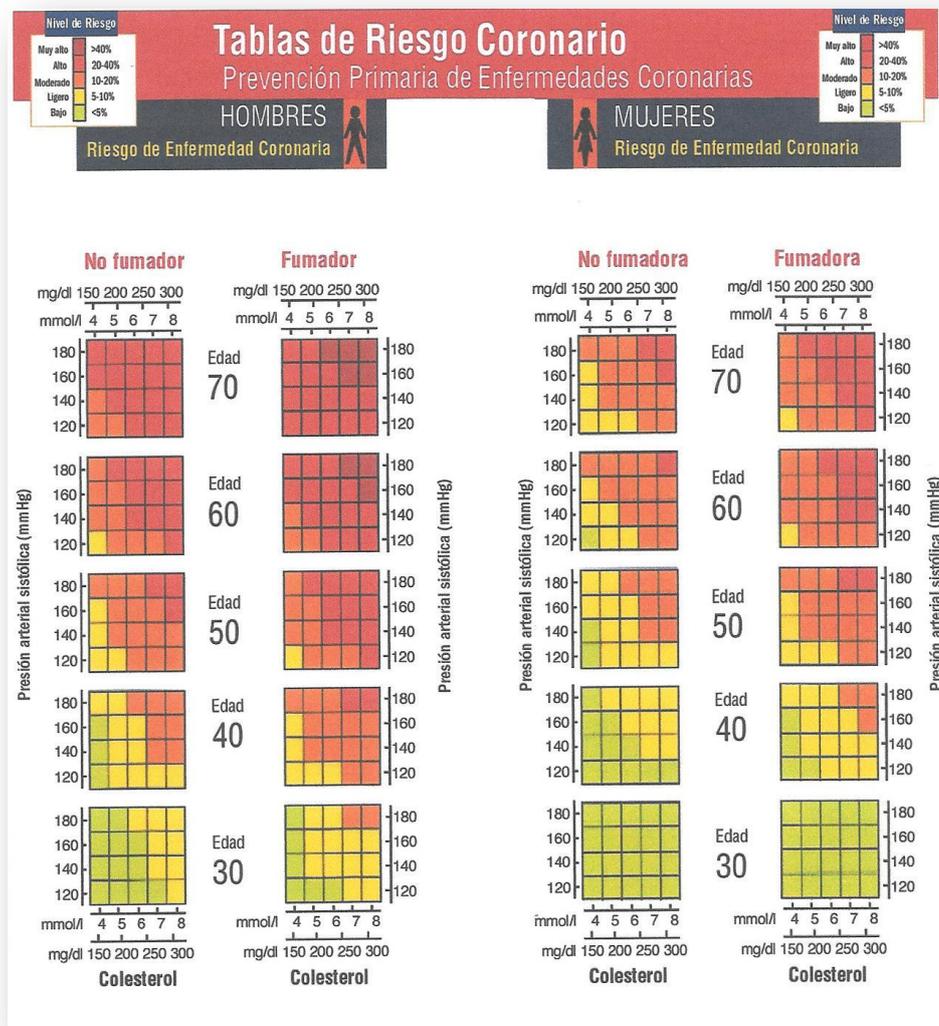
Se considera que el riesgo es mayor al reflejado después de llevar a cabo el mencionado proceso, si presenta antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz, cHDL bajo (<39 mg/dl en varones y <43mg/dl en mujeres) y triglicéridos >180 mg/dl .

Además de las Sociedades Europeas, es el método recomendado por la Sociedad Española de Cardiología en su guía

de prevención cardiovascular²⁴⁷ y por el Consenso sobre el
 Colesterol en España²⁴⁸.

El inconveniente que tiene es que no tiene en cuenta el
 cHDL, debido a la variabilidad de solicitud del mismo entre los
 diferentes países europeos, aunque es considerado como factor de
 riesgo independiente de enfermedad coronaria²⁴⁹.

TABLA 16



Tablas de riesgo de las Sociedades Europeas.
 Wood et al²⁷⁹

Tablas de las Sociedades Británicas

Unos meses después de publicarse las tablas europeas las Sociedades Británicas de Hipertensión, Diabetes, Lípidos y Cardiología publican sus tablas^{250,251}. El manejo es similar a las tablas europeas, obteniendo el riesgo en un gráfico dividido por dos líneas que equivale a un riesgo del 15, 20 y 30%, respectivamente. El cociente colesterol total/cHDL se calcula a través de un normograma.

No son apropiadas para calcular el RCV si presenta enfermedad coronaria u otra enfermedad aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar, HTA establecida ($PA_{sistólica} > 160$ mmHg o $PA_{diastólica} > 100$ mmHg) con lesiones de órgano diana, insuficiencia renal o diabetes con lesiones de órganos diana²³⁴.

El riesgo es mayor que el reflejado en las tablas si se dan alguno de los siguientes supuestos:

- Historia familiar de enfermedad coronaria precoz, es decir antes de los 55 años en hombres y de los 65 años en mujeres.
- Aumento de los triglicéridos.
- Intolerancia a la glucosa.
- Mujeres con menopausia precoz.
- Si la edad del paciente se aproxima a la siguiente categoría

Se considerara alto riesgo si la probabilidad de presentar un evento cardiovascular a los 10 años es superior al 15%, que equivale a un 20% de riesgo cardiovascular.

La diferencia fundamental con las tablas de las Sociedades Europeas es la inclusión no sólo del cHDL, sino del cociente colesterol total/cHDL, que según diferentes estudios es mejor predictor de enfermedad coronaria que el colesterol total o el cLDL^{226,252}.

TABLA 17

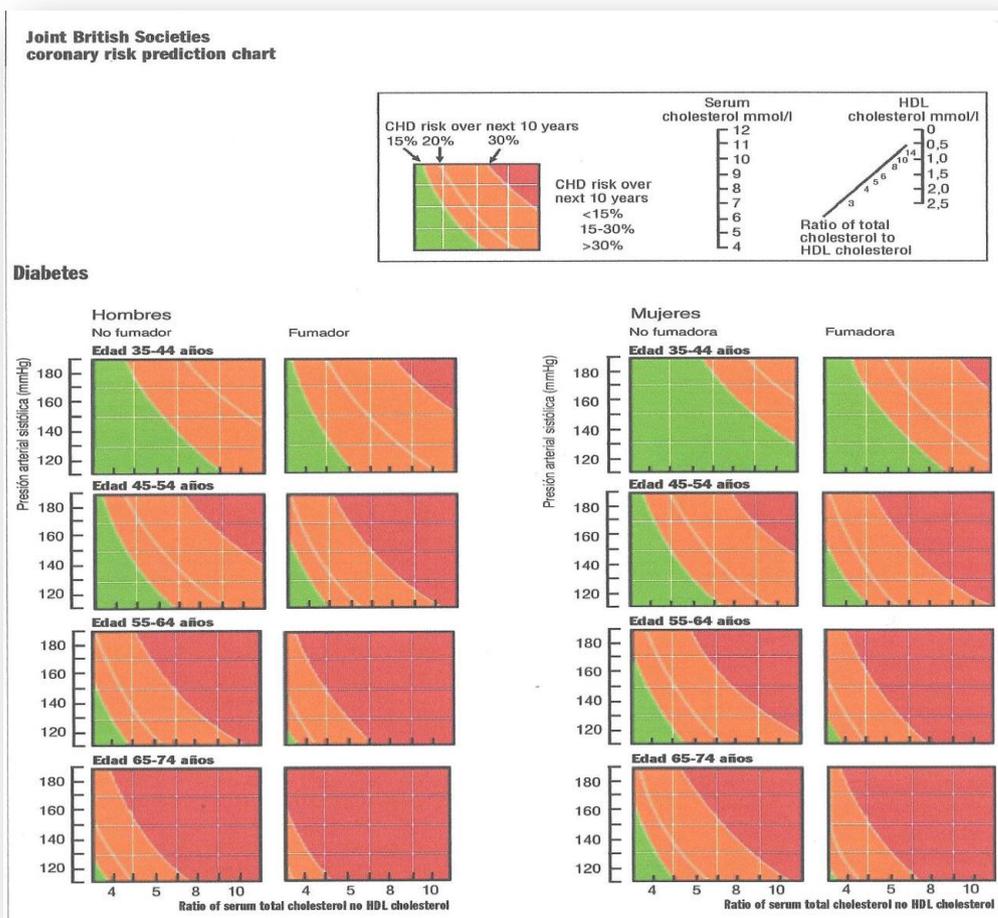


Tabla de riesgo de las Sociedades
 Británicas
 Wood et al²⁸³

Tablas SCORE

Después de la primera y segunda Task Force Europeas^{246,253}, que se mostraron bastante continuistas con la función Framingham, la tercera Task Force conjunta de prevención del RCV recomendó en su lugar el modelo SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)²³². Éste modelo se creó a partir del seguimiento de unas 200.000 personas de 12 cohortes en 11 países europeos durante unos 10 años y sus resultados fueron publicados en el año 2003²³³.

Dada la variabilidad geográfica de RCV en Europa, se desarrollaron dos modelos SCORE, para países de alto o bajo riesgo²⁶⁵. La novedad más importante respecto a las tablas Framingham es que valora todas las manifestaciones aterotrombóticas cardiovasculares, incluyendo ictus, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica o ciertos aneurismas, y no sólo la enfermedad coronaria. Por tanto uno y otro método no son comparables, debido a que en el estudio Framingham se mide el riesgo coronario total y con la función SCORE la mortalidad cardiovascular²⁵⁴.

En España además se encuentran las tablas de riesgo coronario, mediante la ecuación de Framingham calibrada, en la tabla del estudio REGIDOR (Registre Gironí del Corazón)²⁵⁵.

Las sociedades científicas españolas relacionadas con la prevención cardiovascular y el Ministerio de Sanidad y Consumo, a través del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención

Cardiovascular (CEIPC), elaboraron un documento de adaptación española de las recomendaciones europeas que adapta a España al Third Joint Task Force, recomendando el método SCORE para el cálculo del RCV, en el grupo de países de bajo riesgo^{256,257}.

Las guías de práctica clínica²⁸⁶ aconsejan iniciar tratamiento a partir de un riesgo cardiovascular del 10% según REGIDOR, 20% según Framingham y 5% según SCORE. La incorporación de otros marcadores de riesgo, como el síndrome metabólico y la proteína C reactiva han tenido un éxito parcial en la predicción y se está prestando especial interés a los indicadores de aterosclerosis subclínica como es el calcio coronario, grosor intimo-medial carotídeo e ITB²⁵⁸.

TABLA 18

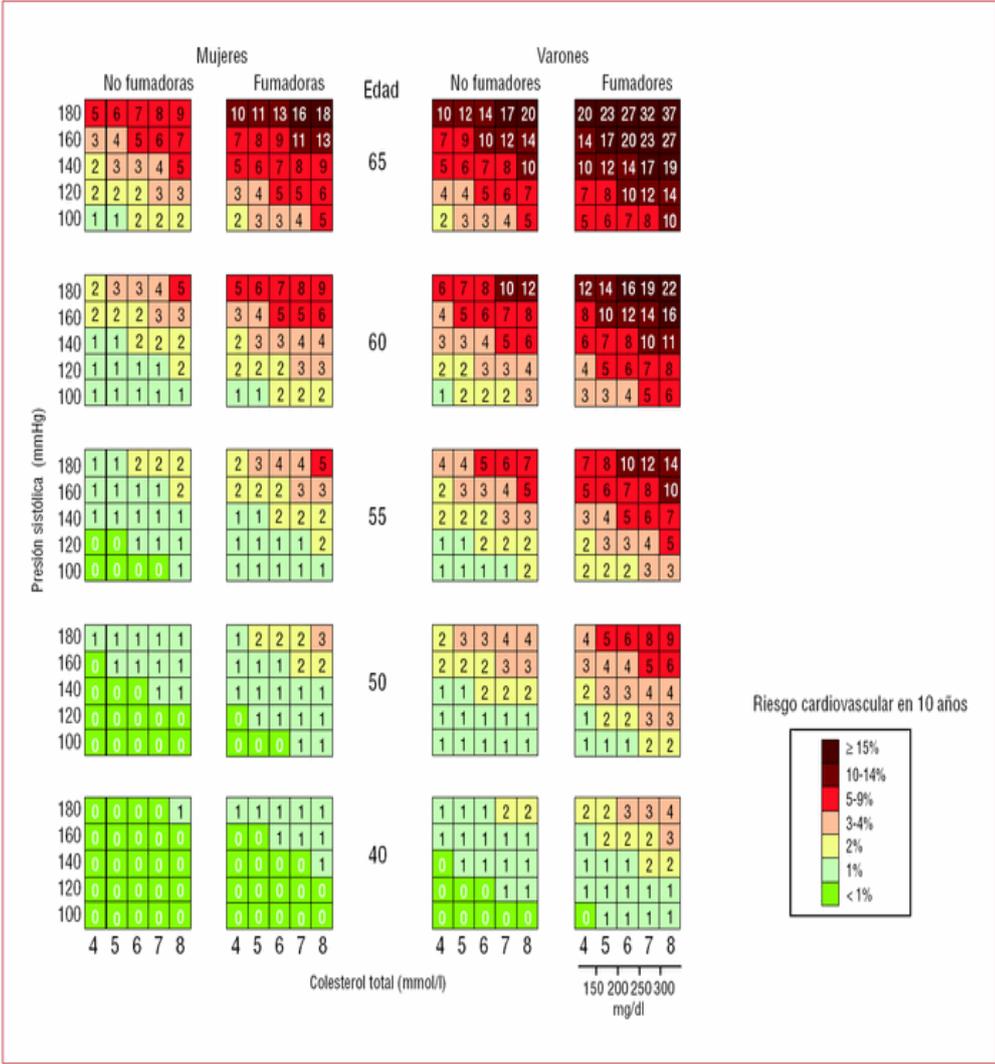


Tabla SCORE calibrada para España
 Sans et al²⁵⁷

TABLA 19

DIFERENCIAS ENTRE LAS ECUACIONES DE RIESGO DISPONIBLES EN ESPAÑA			
	Framingham	Calibrada Regidor	SCORE
Intervalo de edad en que se puede usar	35-74 años	35-74 años	40-65 años
Tipo de acontecimiento considerado	Morbimortalidad	Morbimortalidad	Mortalidad
Acontecimientos considerados	IAM mortal o no; angina , IAM silente	IAM mortal o no; angina; IAM silente	Muerte por enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral, arteriopatía periférica, insuficiencia cardiaca, aneurisma disecante de aorta y otras
Metodología de obtención	Estudio de cohortes	Calibración de una función basada en estudio de cohortes	Estudio de cohortes
Población de la que se obtienen los riesgos relativos	Estados Unidos	Estados Unidos	2,3%, España; 39,7%, sur y centro de Europa; 58%, norte de Europa
Población de la que se obtiene el riesgo basal en la función para zonas de "bajo riesgo"	--	España	6,1%, España; 93,9%, Italia, Bélgica y Francia (sólo varones)
Valora a los pacientes diabéticos	Sí	Sí	No
Utilización de los datos de cHDL	Sí	Sí	No
Validación completada en España	Sí	Sí	No

Ecuaciones de riesgo en España

Ramos et al²⁵⁹

Recientemente se han publicado los resultados del proyecto ERICE (Ecuación de Riesgo Cardiovascular Española)²⁶⁰. Se trata de un estudio que incluye siete estudios de cohorte de base poblacional realizados en distintas zonas geográficas de España²⁶¹. La ecuación ERICE aporta un nuevo sistema de estimación del riesgo de ECV en la población española. Proporciona una estimación directa del riesgo total de enfermedad cardiovascular en vez de apartados específicos, como es la enfermedad coronaria. Incorpora a las personas de edad avanzada²⁶² y se considera la diabetes en la estimación del riesgo²⁶³. Además resalta la importancia de tener en cuenta el tratamiento farmacológico utilizado para los factores de riesgo cardiovascular elevado

TABLA 20

		Varones sin tratamiento antihipertensivo								Varones sin tratamiento antihipertensivo							
		Diabéticos				No diabéticos				Diabéticos				No diabéticos			
		No fumadores				Fumadores				No fumadores				Fumadores			
		< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8
Edad	RAS	Colesterol															
≥ 80	≥ 180	56	57	58	55	68	67	69	65	46	47	48	45	56	57	58	55
	160-180	54	54	56	52	64	65	67	63	44	45	46	43	54	54	56	52
	140-160	61	51	53	49	61	62	64	60	41	42	44	40	51	51	53	49
	< 140	38	38	40	36	47	47	49	45	30	30	32	30	38	38	40	36
70-79	≥ 180	35	35	37	34	43	44	45	42	27	28	29	27	35	35	37	34
	160-180	33	33	35	32	41	42	43	40	26	26	28	25	33	33	35	32
	140-160	31	31	33	30	39	39	41	37	24	25	26	23	31	31	33	30
	< 140	22	22	23	21	28	28	29	27	17	17	18	16	22	22	23	21
60-69	≥ 180	24	24	25	23	30	30	32	32	18	19	19	18	24	24	25	23
	160-180	22	23	24	22	28	29	30	30	17	18	18	17	22	23	24	22
	140-160	21	21	22	20	27	27	28	28	16	16	17	15	21	21	22	20
	< 140	14	15	15	15	19	19	19	18	11	11	12	11	14	15	15	15
50-59	≥ 180	12	12	13	12	16	16	17	15	9	10	10	10	12	12	13	12
	160-180	12	12	12	11	15	15	16	16	9	9	9	9	12	12	12	11
	140-160	11	11	11	10	14	14	14	13	8	8	9	8	11	11	11	10
	< 140	7	7	8	7	9	10	10	9	6	6	6	5	7	7	8	7
40-49	≥ 180	5	5	5	5	6	6	6	6	3	3	4	3	4	5	5	5
	160-180	4	4	5	5	6	6	6	5	3	3	3	3	4	4	5	5
	140-160	4	4	4	4	5	5	5	5	3	3	3	3	4	4	4	4
	< 140	3	3	3	3	4	4	4	3	2	2	2	2	3	3	3	3
30-39	≥ 180	2	2	3	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	3	2	2
	160-180	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2
	140-160	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2
	< 140	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
Colesterol		< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8



Ecuación ERICE hombres SIN TRATAMIENTO HIPERTENSIVO
 Gabriel R. et al²⁶⁰

TABLA 21

		Varones con tratamiento antihipertensivo								Varones con tratamiento antihipertensivo								
		Diabéticos				No diabéticos				No diabéticos				Fumadores				
		No fumadores				Fumadores				No fumadores				Fumadores				
		Colesterol				Colesterol				Colesterol				Colesterol				
		<5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥7,8	<5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥7,8	<5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥7,8	<5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥7,8	
≥ 80	PAS	≥ 180	70	70	72	68	79	80	82	78	59	60	62	58	70	70	72	68
		160-180	67	68	69	65	77	78	79	76	57	57	59	55	67	68	69	65
		140-160	57	58	60	56	68	68	70	66	47	48	50	46	57	58	60	56
		<140	63	64	66	62	74	74	76	72	53	54	56	52	63	64	66	62
70-79	PAS	≥ 180	46	47	48	45	56	57	58	54	37	38	39	36	46	47	48	45
		160-180	44	44	46	42	53	54	56	52	35	36	37	34	44	44	46	42
		140-180	36	36	38	34	44	45	46	43	30	30	30	30	36	36	38	34
		<140	41	41	43	39	50	50	52	48	32	33	34	31	41	41	43	39
60-69	PAS	≥ 180	32	33	34	31	40	41	43	39	25	26	27	25	32	33	34	31
		160-180	30	31	32	30	38	39	40	37	24	24	25	23	30	31	32	30
		140-160	24	25	26	23	31	31	33	30	20	20	20	20	24	25	26	23
		<140	28	28	29	27	35	36	37	34	22	22	23	21	28	28	29	27
50-59	PAS	≥ 180	17	18	18	17	22	23	24	21	13	14	14	13	17	18	18	17
		160-180	16	16	17	16	21	21	22	20	12	13	13	12	16	16	17	16
		140-160	15	15	16	16	16	17	17	16	10	10	10	10	13	13	13	12
		<140	15	15	16	16	19	19	19	18	11	12	12	11	14	14	14	14
40-49	PAS	≥ 180	6	7	7	6	8	9	9	8	5	5	5	5	6	7	7	6
		160-180	6	6	6	6	8	8	8	8	5	5	5	5	6	6	6	6
		140-160	5	5	5	5	6	6	7	6	4	4	4	3	5	5	5	5
		<140	5	6	6	5	7	7	8	7	4	4	4	4	5	6	6	5
30-39	PAS	≥ 180	3	4	4	3	5	5	5	5	3	3	3	3	3	4	4	3
		160-180	3	3	3	3	4	4	5	5	2	2	3	2	3	3	3	3
		140-180	2	3	3	2	3	3	4	3	2	2	2	2	2	3	3	2
		<140	3	3	3	3	4	4	4	4	2	2	2	2	3	3	3	3
		Colesterol	<5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥7,8	<5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥7,8	<5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥7,8	<5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥7,8

Bajo: < 5
Leve: 5-9%
Moderado: 10-14%
Moderado-alto: 15-19%
Alto: 20-29%
Muy alto: ≥ 30%

**Ecuación ERICE hombres CON
 TRATAMIENTO HIPERTENSIVO**
 Gabriel R. et al²⁶⁰

TABLA 22

		Mujeres sin tratamiento antihipertensivo								Mujeres sin tratamiento antihipertensivo								
		Diabéticas								No diabéticas								
		No fumadoras				Fumadoras				No fumadoras				Fumadoras				
		< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	
≥ 80	PAS	Colesterol																
		≥ 180	70	71	69	62	84	84	83	77	54	55	53	46	69	69	68	61
	160-180	60	50	49	42	64	65	64	56	36	36	35	30	48	49	48	41	
	140-160	56	57	55	48	71	72	70	63	41	42	40	34	55	55	54	47	
	< 140	54	54	53	46	69	69	68	60	39	40	38	33	53	53	52	45	
70-79	PAS	≥ 180	39	39	38	33	53	53	52	45	27	28	27	22	38	38	37	32
		160-180	24	25	24	20	34	35	34	30	16	17	16	15	24	24	23	20
		140-160	29	29	28	24	40	40	39	33	19	19	19	16	28	28	27	23
		< 140	27	27	27	22	38	38	37	32	18	19	18	15	26	27	26	22
60-69	PAS	≥ 180	21	21	21	20	29	29	29	25	14	14	14	11	20	21	20	20
		160-180	13	13	12	10	18	19	18	15	8	8	8	7	12	12	12	10
		140-160	14	14	14	12	19	19	19	18	9	9	9	8	14	14	14	12
		< 140	14	14	14	11	19	19	19	17	9	9	9	7	14	14	13	11
50-59	PAS	≥ 180	12	12	12	10	18	18	17	15	8	8	8	6	12	12	11	10
		160-180	7	7	7	6	10	10	10	10	5	5	5	5	7	7	7	5
		140-160	8	8	8	7	12	12	12	10	5	6	5	5	8	8	8	6
		< 140	8	8	8	6	12	12	11	10	5	5	5	5	8	8	7	6
30-49	PAS	≥ 180	2	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
		160-180	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
		140-160	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		< 140	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Colesterol	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8



		Mujeres con tratamiento antihipertensivo								Mujeres con tratamiento antihipertensivo								
		Diabéticas								No diabéticas								
		No fumadoras				Fumadoras				No fumadoras				Fumadoras				
		< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	
≥ 80	PAS	≥ 180	67	67	66	59	81	81	80	73	51	51	50	43	65	66	65	57
		160-180	60	61	60	52	75	76	74	67	45	45	44	38	59	59	58	51
		140-160	61	61	60	53	76	76	75	68	45	46	44	38	60	60	59	51
		< 140	64	64	63	58	78	79	78	70	48	48	47	41	62	63	62	54
70-79	PAS	≥ 180	36	37	36	30	49	50	48	42	25	25	25	21	35	36	35	30
		160-180	31	32	31	30	43	44	43	36	21	22	21	20	30	31	30	30
		140-160	32	32	31	30	44	44	43	37	22	22	21	20	31	31	30	30
		< 140	34	34	33	30	46	47	46	39	23	24	23	20	33	33	32	30
60-69	PAS	≥ 180	19	19	19	16	28	28	27	23	13	13	13	10	19	19	18	15
		160-180	17	17	16	15	24	24	23	20	11	11	11	10	16	16	16	15
		140-160	17	17	16	15	24	25	24	20	11	11	11	10	16	16	16	15
		< 140	18	18	18	15	26	26	25	21	12	12	12	10	17	17	17	15
50-59	PAS	≥ 180	11	11	11	10	16	16	16	15	7	7	7	6	11	11	10	10
		160-180	9	9	9	7	14	14	13	11	6	6	6	5	9	9	9	7
		140-160	9	9	9	8	14	14	14	11	6	6	6	5	9	9	9	7
		< 140	9	9	9	8	14	14	14	12	7	7	6	5	9	9	9	8
30-49	PAS	≥ 180	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
		160-180	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		140-160	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		< 140	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
		Colesterol	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8



Euación ERICE mujeres

Gabriel R. et al²⁶⁰

2. OBJETIVOS

1.- Conocer la prevalencia de niveles elevados de Lipoproteína (a) en los pacientes con arteriopatía periférica.

2.- Evaluar cómo se correlacionan los niveles de Lp(a) con los grados de arteriopatía analizados.

3.- Se quiere conocer la relación de los niveles de lipoproteína (a) con la carga aterosclerótica establecida mediante la determinación del grosor medio intimal carotídeo, llevado a cabo mediante estudio ecodoppler modo B.

4.- Analizar en nuestra población otros factores de riesgo emergentes como son los niveles de homocisteína, proteína C reactiva, cistatina c y fibrinógeno.

3. DISEÑO Y MÉTODO

3.1 DISEÑO

3.1.1 CRITERIOS INCLUSIÓN

El presente estudio se lleva a cabo en el período de tiempo comprendido entre Septiembre de 2014 y mayo de 2015. A través de la base de datos informatizada de la Comunidad Autónoma de Extremadura JARA, en la que se incluyen los registros de actividad de todos y cada uno de los Servicios Médicos de la Comunidad, se reclutaron en este período de tiempo un total de 265 pacientes que acudieron a la Consulta Externa del Servicio de Cirugía Vasculard. Eran pacientes en primera visita o en revisión que se seleccionaron en base a unos criterios de inclusión , que fueron :

- Ser mayor de 18 años y menor de 75 años .
- Presentar una arteriopatía periférica en estadio leve o moderado (estadios I y II) de la clasificación de Fontaine.
- No haber sido sometidos con anterioridad a procedimiento quirúrgico o endovascular a nivel de extremidades inferiores.
- Aceptar participar en el estudio , manifestando su conformidad a través de la firma del consentimiento informado (anexo 1)

Se excluyeron los estadios graves o isquemia crítica de arteriopatía periférica pues en estos casos se precisa una actuación diagnóstica y terapéutica rápidas para evitar el alto riesgo de pérdida de extremidad que existe.

Los pacientes seleccionados eran avisados por correo ordinario, donde se adjuntaba además de la cita extraordinaria correspondiente, un documento informativo sobre la naturaleza y objetivo del estudio (anexo 2) , así como el documento de consentimiento informado para su lectura con la firma del mismo una vez verificado su comprensión.

No se contempló el área de salud a la que pertenecían los pacientes, como criterio de exclusión. Procedían de las distintas áreas de la Comunidad Autónoma de Extremadura.

FIGURA 10



Se habilitó una consulta de tarde para llevar a cabo el estudio siendo necesario solicitar autorización a la Dirección Médica del Hospital Infanta Cristina para utilización de las instalaciones (anexo 3), encuadradas en un bloque independiente del centro hospitalario, que en jornada de tarde permanece cerrado. Se nos habilitó el correspondiente acceso a las mismas para los pacientes, contando siempre con la amable colaboración del personal de Seguridad del Centro , que en ocasiones acompañaban personalmente al paciente a la Consulta.

Es necesario hacer mención del esfuerzo considerable que los participantes de éste estudio han tenido que realizar, debido a la gran dispersión poblacional de la Comunidad Autónoma de Extremadura. En ocasiones los desplazamientos a nuestro centro hospitalario han sido superiores a 200 km. No obstante y a pesar de la naturaleza de la patología crónica degenerativa que merma la calidad de vida de nuestros pacientes , su colaboración ha sido franca y desinteresada. Siempre estaremos agradecidos por este esfuerzo a todos los pacientes participantes.

3.1.2 DEFINICIÓN DE VARIABLES

A través de una entrevista detallada se recogieron los datos actualizados de la situación clínica de la arteriopatía periférica, y para encuadrar a cada paciente y extremidad en un estadio de la clasificación de Fontaine. Se recogieron antecedentes personales, siendo definidas las siguientes variables :

- **Edad** : En el momento de participar en el estudio.
- **Sexo** : Dos grupos hombre o mujer.
- **Diabetes** : Definida como una Glucemia basal > 125 mg/dl en dos ocasiones o uso de insulina o antidiabéticos orales (American Diabetes Association)²⁶⁴.
- **Dislipemia** : Hemos considerado para su diagnóstico los valores cLDL > 115 mg/dl o tratamiento habitual con estatina²⁶⁵.
- **Tabaquismo** : Se establecen tres grupos , uno el de pacientes no fumadores, que nunca han fumado. Otro grupo es el de fumadores activos y un tercer grupo es el de los pacientes ex-fumadores de > 1 año.
- **Hipertensión arterial** : Se consideran las cifras de PA sistólica > 140 mm Hg y PA diastólica > 90 mm Hg o la toma de tratamiento antihipertensivo²⁶⁶.
- **Antecedentes de enfermedad coronaria:** Mediante anamnesis dirigida y revisión de historial clínico se incluyeron los antecedentes de Infarto de Miocardio

(IAM) y angor, tanto sometidos o no a revascularización coronaria mediante angioplastia como técnicas de by pass aorto coronario .

- **Antecedentes de isquemia cerebro vascular** :Se procedió del mismo modo que para la enfermedad coronaria, siendo incluidos los ACVA por isquemia en territorios carotídeo o vertebrobasilar. Fueron excluidos aquellos pacientes con antecedentes de revascularización carotídea previa, tanto mediante stent como endarterectomía, por considerar que se trataba de intervencionismo en territorio arterial periférico, incluido dentro de los criterios de exclusión para el estudio.
- **Tratamiento habitual** : A todos los pacientes se les interroga y se revisa tratamiento en soporte electrónico, con especial atención a tratamiento antihipertensivo, antidiabéticos orales y estatinas.

Si durante el interrogatorio y exploración física se detectaron lesiones tróficas a nivel del pie o incisiones quirúrgicas en territorio de muslo o pantorrilla no reflejadas en el historial clínico , el paciente era excluido del estudio Cuando se objetivaron signos de isquemia severa por progresión rápida de la enfermedad , se derivó al paciente a un circuito asistencial prioritario con vistas a

plantear un procedimiento diagnóstico terapéutico preferente, siendo también excluido del estudio. Se han solicitado además tres estudios de imagen de troncos supraórticos, cuando además de la determinación del grosor medio-intimal carotídeo se objetivó una estenosis significativa a nivel de la carótida interna.

3.2 MÉTODO

3.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal, observacional de pacientes atendidos de forma consecutiva en consultas externas de Cirugía Vascular entre septiembre de 2014 a Mayo de 2015. Fueron reclutados 265 pacientes, aceptando la participación en el estudio 231 pacientes (87.16%). Entre Mayo y Julio de 2015 se realizó el estudio informático. Antes de la admisión del paciente al presente estudio, se firmó un consentimiento informado de acuerdo con las norma ICH (International Conference of Harmonización) y GPC (Good Clinical Practice), donde se detalló la naturaleza y objetivo del estudio. (Anexo 1 y 2).

3.2.2 ASPECTOS ÉTICOS.

El protocolo del estudio fue previamente evaluado y aprobado por el Comité Ético de investigación clínica del Hospital Regional Universitario Infanta Cristina y por la Comisión de Bioética y Bioseguridad de la Universidad de Extremadura (Anexo 4 y 5)

3.2.3 POBLACIÓN

Se reclutaron 231 pacientes atendidos en Consulta de Cirugía Vascular. De esos 231 pacientes 6 pacientes fueron excluidos uno de ellos por exitus, relacionado con episodio de Insuficiencia Cardíaca (tenía antecedentes de enfermedad coronaria crónica), 4 pacientes no se realizaron estudio analítico y 1 paciente fue excluido por cirugía de revascularización previa en extremidades inferiores . El 95,2% (IC95% 91,7-97.3%) fueron varones

FIGURA 11

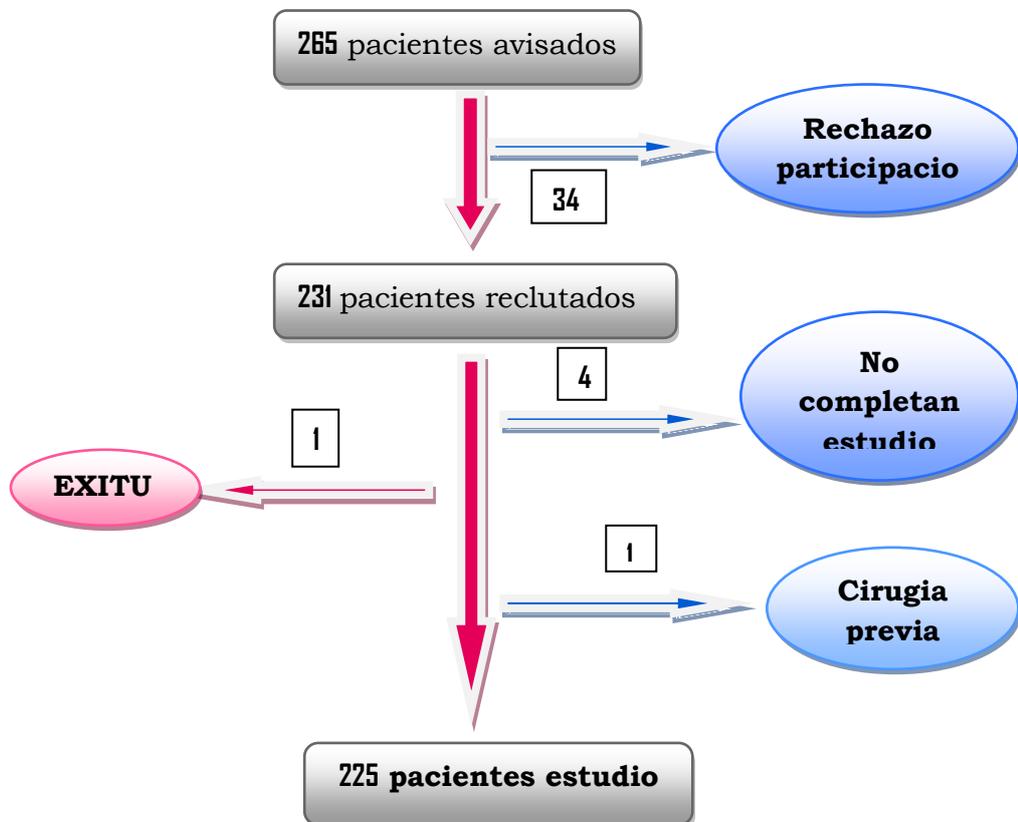
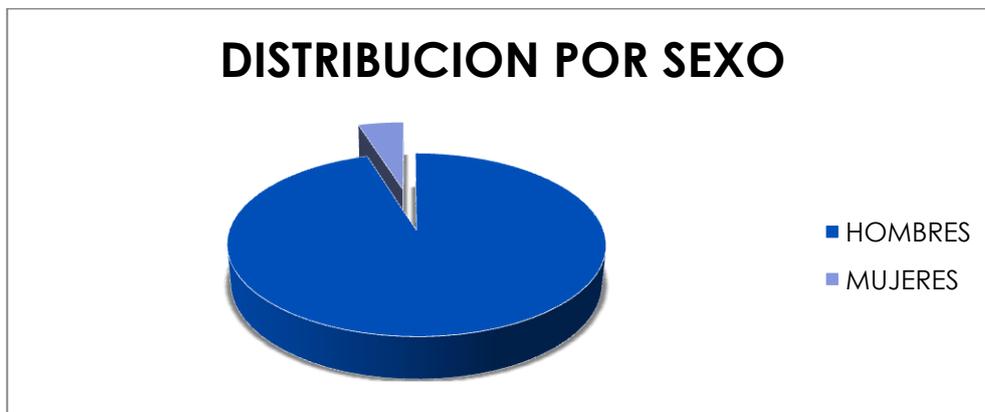


FIGURA 12



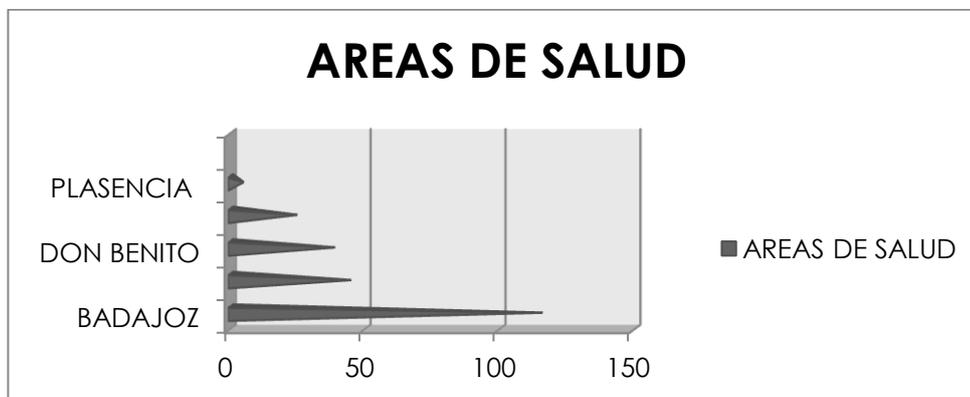
La edad media fue de $63,2 \pm 7,73$ años, siendo mayores de 65 años el 47,2% (IC95% 40,9-53,6). El peso medio fue de $84,0 \pm 39,3$ Kg con un IMC medio de $30,1 \pm 14,3$ kg/m². El perímetro abdominal medio de nuestra población fue de $102,6 \pm 11,2$ cm.

TABLA 23

RESULTADOS DATOS DEMOGRÁFICOS	
EDAD	$63,2 \pm 7,73$
HOMBRES	95,2%
MUJERES	4,8%
PESO MEDIO	$84,0 \pm 39,3$ Kg
IMC	$30,1 \pm 14,3$ Kg/m ²
PERÍMETRO ABDOMINAL	$102,6 \pm 11,2$ cm

Los pacientes procedían de todas las Áreas de salud de la Comunidad Autónoma de Extremadura, con especial frecuentación procedente del área de Badajoz.

FIGURA 13



3.2.4 FACTORES DE RIESGO

Se detectaron en nuestra población los siguientes factores de riesgo clásicos. Hemos incluido como factor de riesgo asociado la coexistencia de enfermedad coronaria y cerebrovascular en nuestra población.

TABLA 24

	Prevalencia (%)	IC 95%
DIABETES	47,2	40,9-53,6
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	71,4	65,3-76,9
DISLIPEMIA	81,8	76,3-86,3
TABAQUISMO *	88,7	84,0-92,2
OBESIDAD (IMC)	64,4	62,1-74,5
OBESIDAD ABDOMINAL	52,2	50,0-58,7
ENFERMEDAD CORONARIA	23,4	18,4-29,2
ICTUS	8,23	5,3-12,5

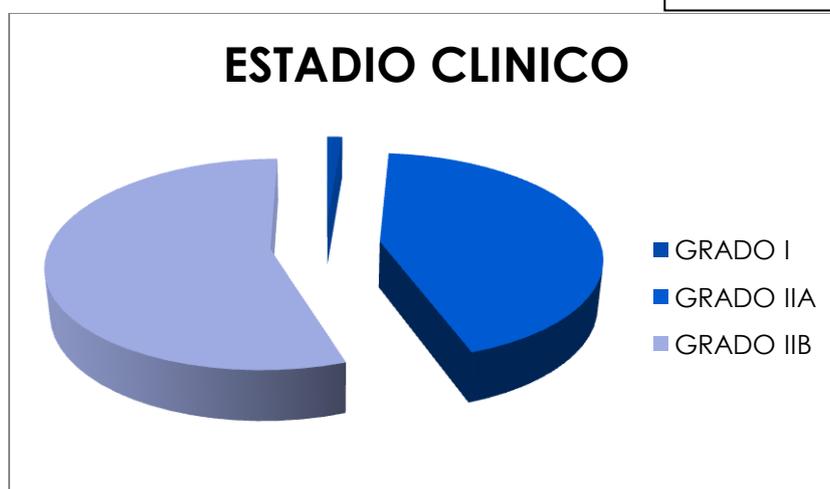
La prevalencia de HTA sistólica aislada fue del 41,1% (IC95% 35,0-47,6%) La prevalencia de gradiente tensional patológico (>25 mm Hg) entre ambos brazos fue de 9,96% (IC95% 6,73-14,5), lo cual sugiere la existencia de arteriopatía asociada en miembros superiores.

3.2.5 ESTADIOS CLINICOS

Siguiendo la clasificación de Fontaine para la EAP nuestra población se componía de pacientes asintomáticos clínicamente pero con ITB < 0.9 (Estadío I), pacientes con claudicación intermitente no invalidante (estadio IIA) y aquellos con una claudicación invalidante (estadio IIB). La distribución de los estadios clínicos de nuestra población fue la siguiente :

- Grado I, n = 3, 1,3% (IC95% 0,4-3,8).
- Grado IIA, n = 100, 43,3%, (IC95% 37,1-49,7).
- Grado IIB, n= 128, 55,2% (IC95% 49,0-61,7).

FIGURA 14



Esta distribución viene determinada por tratarse de pacientes procedentes de una consulta de atención especializada , donde se ha llevado a cabo una depuración de arteriopatía subclínica por parte de atención primaria. Nosotros además restringimos la población al excluir los grados de isquemia más severos (estadio III y IV), que son la población mayoritaria en una Consulta Externa de Cirugía Vascul ar.

3.2.6 SECTOR ARTERIAL AFECTADO

La determinación del sector arterial afectado se lleva a cabo mediante la exploración de pulsos a nivel de ambos miembros inferiores. Viene a ser un sistema de exploración básico y habitual en la valoración del paciente con patología vascular. La palpación y auscultación completa de todos los pulsos presentes o ausentes nos permite establecer un territorio de afectación topográfica a nivel de la extremidad. De ésta manera si en la exploración encontramos falta de pulsos a todos los niveles explorados de la extremidad,(sector femoral, poplíteo o distal) podremos establecer como territorio comprometido el sector ilio femoral. Es decir por encima de la región femoral. Si en la extremidad encontramos pulso femoral con ausencia de poplíteo y distales, la afectación corresponde al sector femoro poplíteo. Y si faltan solo los pulsos distales, encontrándose el resto conservados , hablamos de afectación distal. La exploración se ha llevado a cabo en ambas extremidades inferiores. 53 de nuestros pacientes (22,9%) tenían

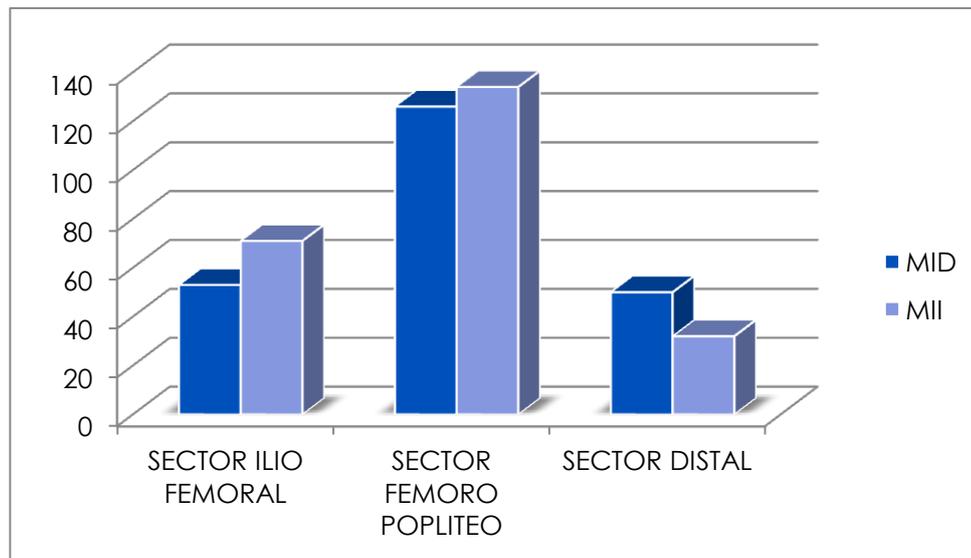
realizada una prueba de imagen, en su mayoría Angioresonancia de Miembros Inferiores . En estos casos en los que disponíamos de información complementaria más amplia, contrastábamos los resultados al patrón topográfico, que como he referido lo establecemos básicamente por la exploración de pulsos. En los estadios clínicos I y II que son tratados en la Consulta de Cirugía Vasculard, las pruebas de imagen se solicitan por progresión de la enfermedad con intención de tratar, sin embargo muchos de los pacientes derivados a nuestras consultas aportan el estudio de imagen.

Los sectores arteriales que se han visto afectados han sido los siguientes

TABLA 25

	MID				MII			
	Nº		IC95%		Nº		IC95%	
	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI
SECTOR ILIO FEMORAL	178	53	77.1% (71.2-82.0)	22.9% (18-28.8)	160	71	69.3% (63-74.9)	30.7% (25.1-37)
SECTOR FEMORO POPLITEO	105	126	45.5% (39.2-51.9)	54.6% (48.1-60.8)	96	134	41.6% (35.4-48)	58.0% (51.6-64.9)
SECTOR DISTAL	181	50	78.4% (72.6-83.2)	21.7% (16.8-27.4)	199	32	86.2% (81.1-90.0)	13.9% (10.0-18.9)

FIGURA 15



La diferencia es significativa en cuanto al sector que mayoritariamente se ve afectado en los pacientes con arteriopatía periférica moderada, que es el sector femoro poplíteo. La afectación de varios territorios dentro de la extremidad o el compromiso significativo del sector distal será el patrón habitual en los casos de isquemia crítica.

3.2.7 MEDICIONES EN CONSULTA

3.2.7.1 Parámetros antropométricos:

- Peso en kilogramos y talla en metros , determinados mediante balanza de precisión y calibrado sencillo.
- Índice de masa corporal establecido como el cociente entre el peso y la talla al cuadrado . IMC (kg/m²).

- Perímetro de la cintura, medido en el punto medio entre la espina iliaca anterosuperior y el margen costal inferior, con el sujeto en bipedestación y los brazos en posición anatómica. Se llevo a cabo con una cinta métrica graduada en centímetros.

3.2.7.2 Medición de la presión arterial.

Las mediciones de la presión arterial (PA) las realizó siempre una misma persona, previamente entrenada y cuya técnica ha sido validada, con el monitor de PA Omron 705CP calibrado y validado²⁶⁷ con un manguito de tamaño ajustado a la circunferencia del brazo del paciente. La medición de la PA se hizo con criterios de estandarización referidos al paciente, a la técnica de medida y al observador. Las tomas se hicieron con el paciente en sedestación; en primer lugar, se realizaron tres tomas secuenciales en ambos brazos con 2-3 min de intervalo, identificando la PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD) con los ruidos I y V de Korotkoff. La PA se ha considerado la media de las tres determinaciones del brazo con los valores más elevados.

3.2.7.3 Medición del ITB

En todos los casos se llevo a cabo la determinación del Índice Tobillo/Brazo (ITB) utilizando para ello un esfingomanómetro aneroide con un manguito de 15 centímetros

para brazo y de 10 centímetros para tobillo y una sonda de doppler continuo de 8 MHz. Se registró la presión arterial con éste método en el brazo que mostró el valor más elevado de presión arterial sistólica, en la determinación realizada anteriormente con el tensiómetro automático. A nivel del pie se evaluó la señal recogida en los tres ejes arteriales distales, es decir tibial anterior , posterior y peronea, eligiendo para la determinación del ITB el eje arterial con mejor señal acústica. Posteriormente se llevo a cabo el cociente entre la presión sistólica del mejor eje arterial distal del pie y la presión sistólica mayor de ambos brazos.

Para el estudio se ha usado el criterio de la ESH-ESC (Guías de 2013) siendo anormal un ITB < 0,9. No obstante, solamente 15 pacientes tenían ITB normal (6,49%, IC95% 3,97-10,4).

3.2.8 ESTUDIOS REALIZADOS

3.2.8.1 Estudio bioquímico

Se ha realizado determinaciones analíticas correspondientes a los parámetros que a continuación se detallan:

- Recuento hematológico completo de sangre periférica realizado mediante equipo automatizado DXH 800 de Beckman-Coulter, que posee un sistema de análisis celular de alta definición (impedancia eléctrica) y un sistema de análisis morfológico

digital citofluorométrico, mediante técnica de impedancia y dispersión con láser.

- Determinación de estudios básicos de coagulación correspondientes a Tiempo de protrombina, Tiempo parcial de tromboplastina activado y fibrinógeno, utilizando un equipo ACL-TOP 700.
- Dímero D mediante técnica de inmunoensayo de partículas de látex automatizado en los sistemas ACL -TOP
- La concentración de Homocisteína y Lipoproteína (a) fue cuantificada por ensayo inmunonefelométrico en un autoanalizador BN ProSpec de Siemens Health Care Diagnostic. Los rangos de referencia que corresponden a la homocisteína se sitúan en valores superiores a 10.4 en hombres y 11.4 en mujeres⁹⁵. La concentración de Lp(a) de 0,3 g/l corresponde al percentil 75 en hombres de raza caucásica es frecuentemente usado como nivel de diferenciación de riesgo cardiológico²⁶⁸.
- La cistatina C se determinó por PENIA (Particle Enhanced NephelometricImmuno Assay) (DadeBehring Inc., Deerfield, IL, USA) en un nefelómetro BNII (Siemens HealthCareDiagnostics, Inc.) con un rango de la técnica de 0,195 a 7,330 mg/l, siendo el rango de referencia para individuos sanos entre 0,53 y 1,07 mg/l ²⁶⁹.
- El filtrado glomerular (FG) fue estimado por los niveles de creatinina usando la ecuación CKD-EPI ajustada por sexo.

Los valores rango de normalidad correspondientes a los parámetros analizados establecidos por el laboratorio de análisis clínicos del Hospital Regional Universitario Infanta Cristina de Badajoz han sido los que se detallan en la siguiente tabla:

TABLA 26

DETERMINACIÓN	RANGO	UNIDAD
HEMATOCRITO	41-52	%
HEMOGLOBINA	13-17	g/dl
AMPLITUD DE DISTRIBUCION ERITROCITARIA	11.5-15.5	%
PLAQUETAS	150-450	10 ³ /μL
VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO	8-13	fl
TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA ACTIVADA	25-40	sg
TIEMPO DE PROTROMBINA	11.7	Sg
DIMERO D	< 275	ng/ml
FIBRINOGENO	150-400	mg/dl
CREATININA	0.5-1.4	mg/dl
UREA	10-50	mg/dl
GLUCOSA	65-110	mg/dl
HEMOGLOBINA GLICOSILADA	4-10	%
TRIGLICERIDOS	35-175	mg/dl
COLESTEROL TOTAL	50-200	mg/dl
COLESTEROL-HDL	35-55	mg/dl
COLESTEROL-LDL	10-175	mg/dl
LIPOPROTEINA A	0-35	mg/dl
ACIDO URICO	3.5-7.2	mg/dl
CISTATINA C	0.59-1.04	ng/ml
ALBUMINA	3.4-4.8	g/dl
HOMOCISTEINA	5-20	μmoles/l
TSH	0.27-4.2	μU/ml
T 4 libre	0.93-1.77	ng/dl
FERRITINA	30-400	ng/ml
PROTEINA C REACTIVA	0-6	mg/l
ASPARTATO AMINO TRANSFERASA (GOT)	5-40	UI/l
ALANINA AMINO TRANSFERASA (GPT)	5-40	UI/l

3.2.8.2 Estudio de imagen:

La exploración ecográfica carotídea se realizó con un equipo ESAOTE Mylab Twice utilizando la aplicación específica para el cálculo de QIMT (Quality Intima Media Thickness). El cálculo de QIMT mide de manera automática el espesor entre la íntima y la adventicia en la imagen en tiempo real mediante la señal de recepción de la frecuencia de radio. El valor calculado se ajusta en una tabla de resultado acorde a la edad , raza y sexo del paciente. El estudio se llevo a cabo utilizando una sonda LA523 con el paciente en posición de decúbito supino y cabeza girada 45° hacia el lado contrario del explorado. El GIM-c (grosor íntimo medial carotídeo) , definido como la distancia existente entre la interfaz luz carotídea-intima y la interfaz media-adventicia, se determinó en sección longitudinal en la región previa a la bifurcación de la arteria carótida primitiva, a un centímetro del bulbo carotídeo.

Se han considerado los valores de referencia del grosor medio intimal carotídeo publicados por Grau et al²⁰¹ , referidos a población española.

TABLA 27

Table 1

Percentiles of Mean and Maximal all Carotid, Comon Carotid, Carotid Bulb and Internal Carotid Intima-Media Thickness (mm) in Women (N=1708)

	AC IMT		CCA IMT		CB IMT		ICA IMT	
	Mean	Maximal	Mean	Maximal	Mean	Maximal	Mean	Maximal
Percentile 5	0.509	0.554	0.501	0.542	0.508	0.558	0.463	0.500
Percentile 10	0.540	0.589	0.535	0.576	0.546	0.599	0.493	0.534
Percentile 25	0.597	0.651	0.595	0.642	0.613	0.676	0.549	0.599
Percentile 50	0.678	0.740	0.680	0.733	0.712	0.780	0.629	0.691
Percentile 75	0.785	0.856	0.789	0.851	0.834	0.918	0.738	0.808
Percentile 90	0.891	0.976	0.904	0.977	0.978	1.074	0.865	0.940
Percentile 95	0.978	1.073	0.988	1.067	1.081	1.206	0.955	1.050

AC, all carotid; CB, carotid bulb; CCA, common carotid artery; ICA, internal carotid artery;
 IMT, intima-media thickness

Table 2

Percentiles of Mean and Maximal all Carotid, Comon Carotid, Carotid Bulb and Internal Carotid Intima-Media Thickness (mm) in Men (N=1453)

	AC IMT		CCA IMT		CB IMT		ICA IMT	
	Mean	Maximal	Mean	Maximal	Mean	Maximal	Mean	Maximal
Percentile 5	0.521	0.567	0.510	0.543	0.521	0.573	0.475	0.512
Percentile 10	0.553	0.600	0.544	0.585	0.562	0.613	0.506	0.546
Percentile 25	0.615	0.667	0.607	0.654	0.636	0.695	0.564	0.612
Percentile 50	0.702	0.763	0.696	0.751	0.741	0.807	0.649	0.708
Percentile 75	0.814	0.883	0.815	0.875	0.869	0.950	0.765	0.833
Percentile 90	0.918	1.006	0.927	0.999	1.006	1.117	0.879	0.962
Percentile 95	1.000	1.103	1.014	1.097	1.116	1.262	0.968	1.068

AC, all carotid; CB, carotid bulb; CCA, common carotid artery; ICA, internal carotid artery;
 IMT, intima-media thickness

3.2.9 ESTUDIO ESTADÍSTICO

El estudio estadístico de los datos se realizó utilizando el programa informático SPSS 21.0. Los valores de frecuencia se han expresado como porcentaje (intervalo de confianza al 95% [IC95%]) y se han comparado mediante la prueba de Chi cuadrado.

Las variables continuas se expresan como media (desviación estándar) cuando la distribución era normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La comparación en este caso se hizo mediante prueba de “t” de Student o de análisis de la varianza (ANOVA) dependiendo del número de grupos a comparar.

Las variables continuas se expresan como mediana \pm rango intercuartílico cuando la distribución no era normal. La comparación en este caso se hizo mediante prueba de Wilcoxon o la “u” de Mann-Whitney dependiendo del número de grupos a comparar.

Las correlaciones se han comparado por la prueba de Spearman si la distribución era normal o por la prueba de Rho de Spearman si no lo era.

Las correlaciones se han comparado por la prueba Phi y la V de Cramer cuando se trataba de variables discretas.

La independencia de la asociación entre los factores de riesgo y la severidad de la lesión se ha realizado por análisis logístico multinomial.

TABLA 28

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las categorías de HC se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	1,000	Retener la hipótesis nula.
2	Las categorías definidas por SEXO = 0 y 1 se producen con las probabilidades de 0,5 y 0,5.	Prueba binomial de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
3	Las categorías de CCOMID se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
4	Las categorías de CCOMII se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
5	Las categorías de CCOM se producen con probabilidades iguales.	Prueba de chi-cuadrado de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
6	Las categorías definidas por IFMID = 1,000 y 0,000 se producen con las probabilidades de 0,5 y 0,5.	Prueba binomial de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
7	Las categorías definidas por IFMII = 0,000 y 1,000 se producen con las probabilidades de 0,5 y 0,5.	Prueba binomial de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
8	Las categorías definidas por FPMID = 0,000 y 1,000 se producen con las probabilidades de 0,5 y 0,5.	Prueba binomial de una muestra	,188	Retener la hipótesis nula.
9	Las categorías definidas por FPMII = 0,000 y 1,000 se producen con las probabilidades de 0,5 y 0,5.	Prueba binomial de una muestra	,015	Rechazar la hipótesis nula.
10	Las categorías definidas por DISTALMID = 0,000 y 1,000 se producen con las probabilidades de 0,5 y 0,5.	Prueba binomial de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
11	Las categorías definidas por DISTALMII = 0,000 y 1,000 se producen con las probabilidades de 0,5 y 0,5.	Prueba binomial de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
12	Las categorías definidas por HOMOCISTEINEMIA = 0,000 y 1,000 se producen con las probabilidades de 0,5 y 0,5.	Prueba binomial de una muestra	,002	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

TABLA 29

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
13	Las categorías definidas por OBADM = 1,000 y 0,000 se producen con las probabilidades de 0,5 y 0,5.	Prueba binomial de una muestra	,511	Retener la hipótesis nula.
14	Las categorías definidas por OBESIDAD = 1,000 y 0,000 se producen con las probabilidades de 0,5 y 0,5.	Prueba binomial de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
15	Las categorías definidas por HIPERLPA = 0,000 y 1,000 se producen con las probabilidades de 0,5 y 0,5.	Prueba binomial de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
16	La distribución de EDAD es normal con la media 63,216 y la desviación típica 7,74.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,118	Retener la hipótesis nula.
17	La distribución de PESO es normal con la media 84,035 y la desviación típica 39,34.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
18	La distribución de TALLA es normal con la media 1,670 y la desviación típica 0,07.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,139	Retener la hipótesis nula.
19	La distribución de CINTURA es normal con la media 102,620 y la desviación típica 11,17.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,622	Retener la hipótesis nula.
20	La distribución de ITBMID es normal con la media 0,674 y la desviación típica 0,22.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,272	Retener la hipótesis nula.
21	La distribución de ITBMII es normal con la media 0,908 y la desviación típica 3,92.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
22	La distribución de GINDCHO es normal con la media 733,711 y la desviación típica 185,41.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,214	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

TABLA 30

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
23	La distribución de GINIZDO es normal con la media 767,530 y la desviación típica 180,60.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,054	Retener la hipótesis nula.
24	La distribución de HCTO es normal con la media 64,795 y la desviación típica 291,91.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
25	La distribución de HB es normal con la media 15,291 y la desviación típica 8,31.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
26	La distribución de ADE es normal con la media 14,622 y la desviación típica 9,77.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
27	La distribución de PLAQ es normal con la media 224,366 y la desviación típica 62,65.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,441	Retener la hipótesis nula.
28	La distribución de VPM es normal con la media 11,551 y la desviación típica 20,34.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
29	La distribución de TTPA es normal con la media 32,888 y la desviación típica 6,30.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,295	Retener la hipótesis nula.
30	La distribución de TPRO es normal con la media 13,199 y la desviación típica 8,40.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
31	La distribución de DIMD es normal con la media 317,796 y la desviación típica 554,68.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
32	La distribución de FIB es normal con la media 413,341 y la desviación típica 98,34.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,283	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

TABLA 31

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
33	La distribución de CR es normal con la media 1,003 y la desviación típica 0,54.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
34	La distribución de UREA es normal con la media 39,606 y la desviación típica 17,90.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
35	La distribución de GLU es normal con la media 125,101 y la desviación típica 43,13.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
36	La distribución de HBA1C es normal con la media 7,420 y la desviación típica 2,19.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,001	Rechazar la hipótesis nula.
37	La distribución de TG es normal con la media 132,894 y la desviación típica 82,16.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
38	La distribución de CT es normal con la media 169,835 y la desviación típica 36,10.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,839	Retener la hipótesis nula.
39	La distribución de HDL es normal con la media 233,925 y la desviación típica 2.756,09.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
40	La distribución de LDL es normal con la media 96,390 y la desviación típica 31,87.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,433	Retener la hipótesis nula.
41	La distribución de LPA es normal con la media 37,018 y la desviación típica 37,44.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
42	La distribución de AU es normal con la media 9,207 y la desviación típica 38,11.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

TABLA 32

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
43	La distribución de CISTATINA es normal con la media 1,401 y la desviación típica 4,36.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
44	La distribución de ALB es normal con la media 4,345 y la desviación típica 0,31.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,006	Rechazar la hipótesis nula.
45	La distribución de HOMOCIS es normal con la media 12,632 y la desviación típica 6,13.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
46	La distribución de TSH es normal con la media 1,856 y la desviación típica 1,05.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,017	Rechazar la hipótesis nula.
47	La distribución de T3 es normal con la media 2,236 y la desviación típica 4,91.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
48	La distribución de FET es normal con la media 124,377 y la desviación típica 113,67.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
49	La distribución de PCR es normal con la media 4,602 y la desviación típica 6,63.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
50	La distribución de PREBMI es normal con la media 2,793 y la desviación típica 0,24.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,077	Retener la hipótesis nula.
51	La distribución de IMC es normal con la media 30,123 y la desviación típica 14,28.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

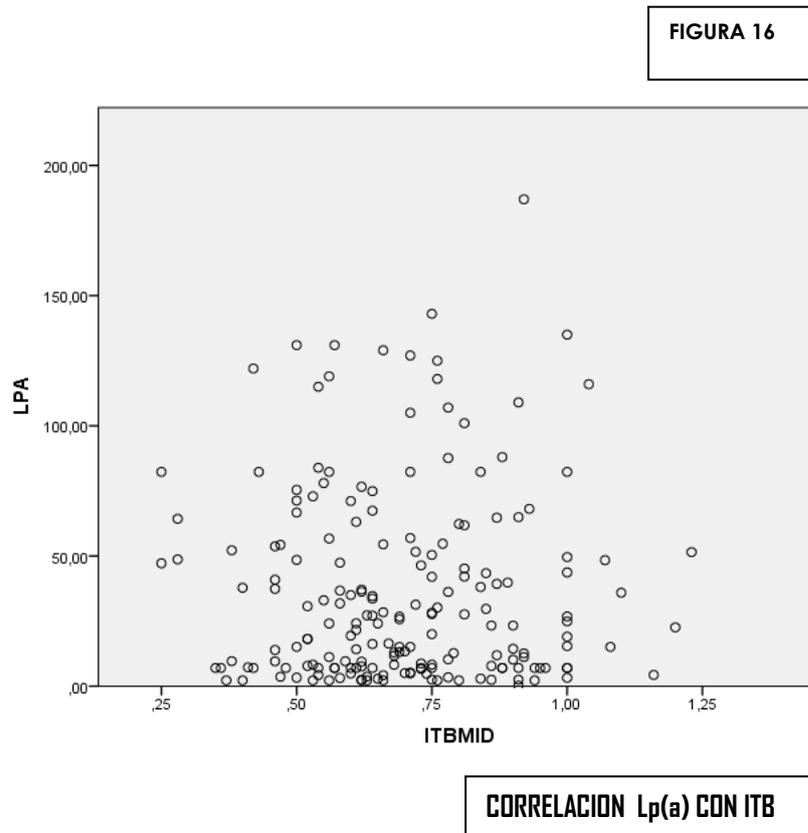
4. RESULTADOS

4.1.- INDICE TOBILLO/BRAZO

En nuestra población de pacientes los resultados obtenidos fueron:

- ITB MID : Mediana 0,68 (0,56 - 0.83)
- ITB MII : Mediana 0.66 (0,55 - 0,81)

En seis pacientes no se pudo obtener el índice por la falta de colapso arterial, o pérdida de señal acústica , por encima de 200 mm de Hg de presión aplicada con el manguito posicionado a nivel de tobillo. Éste hecho es demostrativo de una posible calcificación vascular debido a la propia arteriopatía degenerativa.



La prevalencia de un ITB derecho alterado fue 84.4% (IC95% 79.1-88.6). La prevalencia de ITB izquierdo alterado fue del 86.0% (IC95% 80.9-90.0).

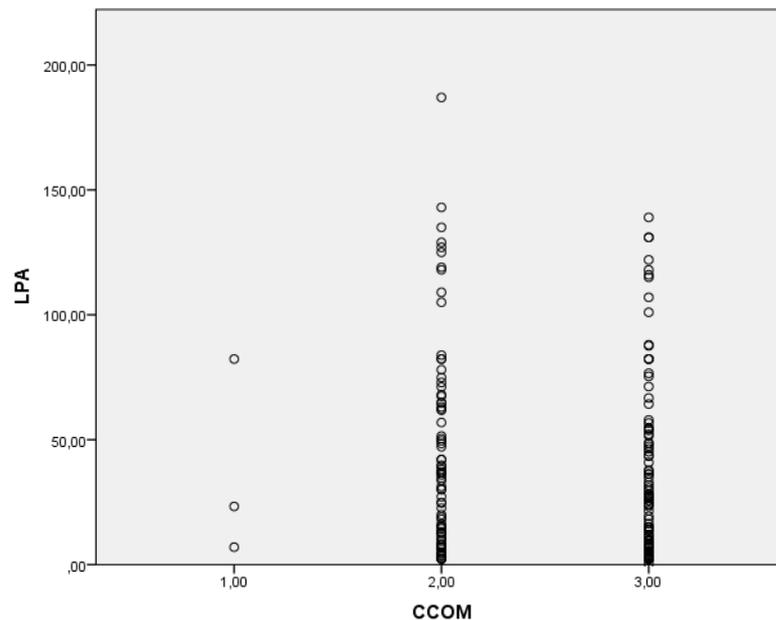
4.2.- LIPOPROTEINA A

La prevalencia de hiperlipoproteinemia (a) fue del 24,8% (IC95% 7.0-54.4%). La concentración media de Lipoproteína A fue de 37,0 mg/dl, nivel discretamente superior al rango de normalidad estandarizado establecido por nuestro laboratorio.

Si hemos visto correlación entre la afectación arterial topográfica de los sectores ilio-femoral y femoro-poplíteo y la hiperlipoproteinemia . No hemos encontrado esta correlación con el grosor intimo medial carotideo ni con el ITB (rho -0,168 p = 0,018 y rho 0,161, p = 0,024 respectivamente).

Cuando se realiza análisis de regresión logística multinomial solamente la Lp(a) se asocia independientemente con la severidad de la enfermedad (estadio clínico).

FIGURA 17



CORRELACIÓN Lp (a) y SITUACION
CLÍNICA

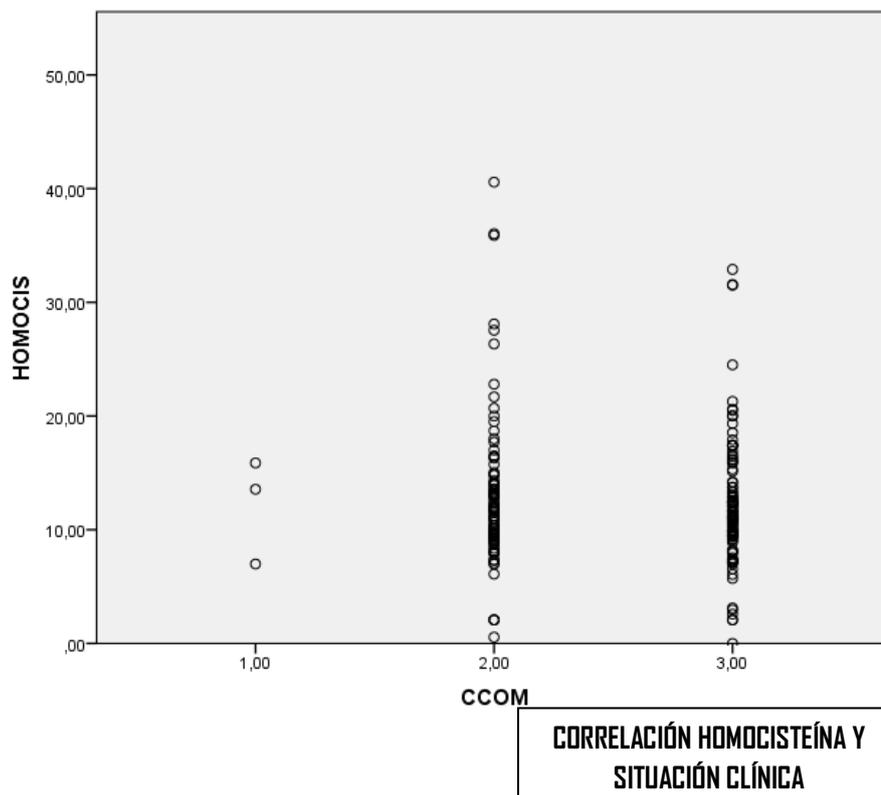
4.3.- HOMOCISTEINA

La prevalencia de hiperhomocisteinemia fue del 61,5% IC95% 54,6-68,1%. La concentración media de homocisteína fue de 11,6 mg/dl (9.4-14.6).

No se ha encontrado tampoco correlación entre los niveles elevados de homocisteína y los casos más graves de la enfermedad (?). Tampoco se ha establecido correlación con los pacientes que presentaban una carga aterosclerótica más elevada, establecida mediante la determinación del grosor medio intimal carotideo.

No hay una correlación significativa entre los niveles de homocisteína y el ITB, aunque se acerca a la significación estadística (rho -0,131, p=0,07).

FIGURA 18



4.4.- PERFIL LIPÍDICO

Sólo el 42 % de los pacientes (IC95% 36,8-44,4%)
mostraban un nivel de LDL < 100 mg/dl y el 20,1% (IC95% 15,7-
26,0%) niveles inferiores a 70 mg/dl.

TABLA 33

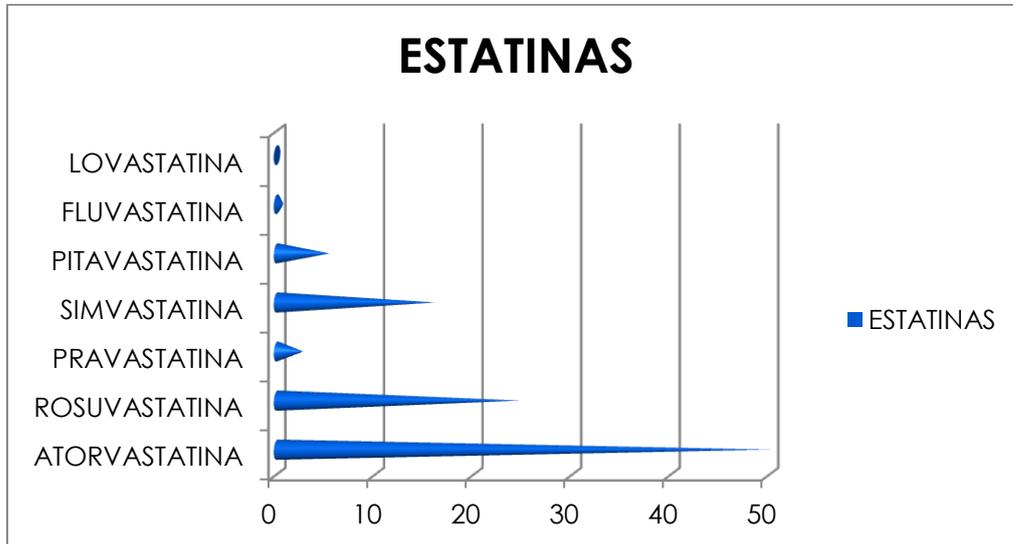
	HDL	TG	LDL	CT	CISTATINA
MEDIA	48,5336	132,8937	96,3904	169,8353	1,4014
N	220	223	219	224	211
DESVIACIÓN TÍPICA	16,24863	82,15842	31,86957	36,09841	4.36410

Un 66% de nuestros pacientes se encontraban en
tratamiento con estatinas, según la siguiente distribución.

TABLA 34

mg \ TIPO ESTATINA	2	4	5	10	20	40	80	TOTAL
ATORVASTATINA				8	20	37	10	75 (50%)
ROSUVASTATINA			3	21	13			37 (24.66%)
PRAVASTANINA				1	2	1		4 (2.66%)
SIMVASTATINA				3	10	11		24 (16%)
PITAVASTATINA	2	6						8 (5.33%)
FLUVASTATINA						1		1 (0.66%)
LOVASTATINA						1		1 (0.66%)

FIGURA 19



4.5.- FILTRADO GLOMERULAR

El filtrado glomerular medio calculado por fórmula CKD-EPI fue de 88,3 (75.0-96.3) ml/minuto. La prevalencia de insuficiencia renal crónica fue del 13,5 % (IC95% 9,6-18,6%).

No hemos encontrado correlación entre los casos de insuficiencia renal y los grados más avanzados de la enfermedad. La correlación fue establecida con el antecedente de diabetes en éstos pacientes.

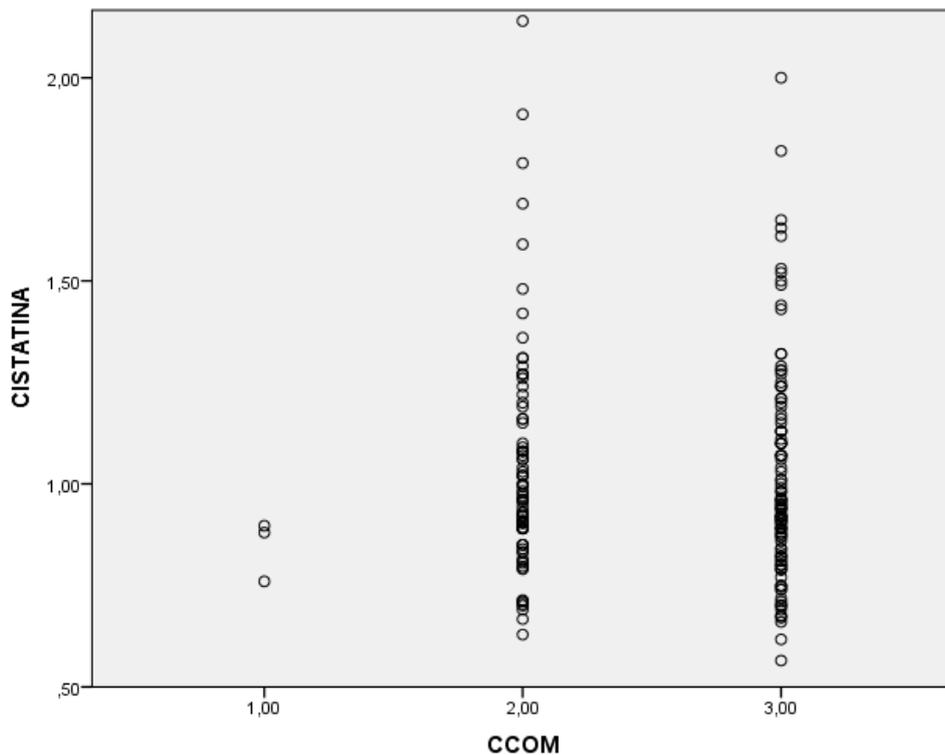
El FG se correlaciona con GIM (rho -0,155, p = 0,022). Se acercan a la significación distal (rho -0,121, p = 0,072) e ITB (rho 0,155, p = 0,087).

4.6.- CISTATINA C

Los niveles de Cistatina C media fueron de 0,96 mg/dl (0.85-1.19). La prevalencia de niveles elevados de cistatina C fue del 38,5% (IC95% 32,1-45,2%).

El índice tobillo brazo se correlaciona con los niveles de cistatina C (rho -0.175, p=0,011).

FIGURA 20



CORRELACIÓN CISTATINA C Y
AFECTACION CLÍNICA

TABLA 35

	I/IIa	IIb	p
Lp (a)	37.9 (29.1-47.5)	31.3 (23.9-39.7)	0.292
Homocisteína	61.8 (51.7-71.2)	61.3 (51.8-70.0)	0.946
Cistatina C	36.7 (27.5-47.0)	38.8 (30.6-47.7)	0.747
FG	12.2 (7.5-19.1)	15.3 (9.5-23.7)	0.502

. Valores en porcentaje (IC95%). Hechas comparaciones por prueba de chi cuadrado.

4.7.- GROSOR ÍNTIMO MEDIAL CAROTÍDEO

Los valores obtenidos de GIM carotídeo fueron de 733 (185) para el eje carotideo derecho y de 766 (181) para el eje carotídeo izquierdo.

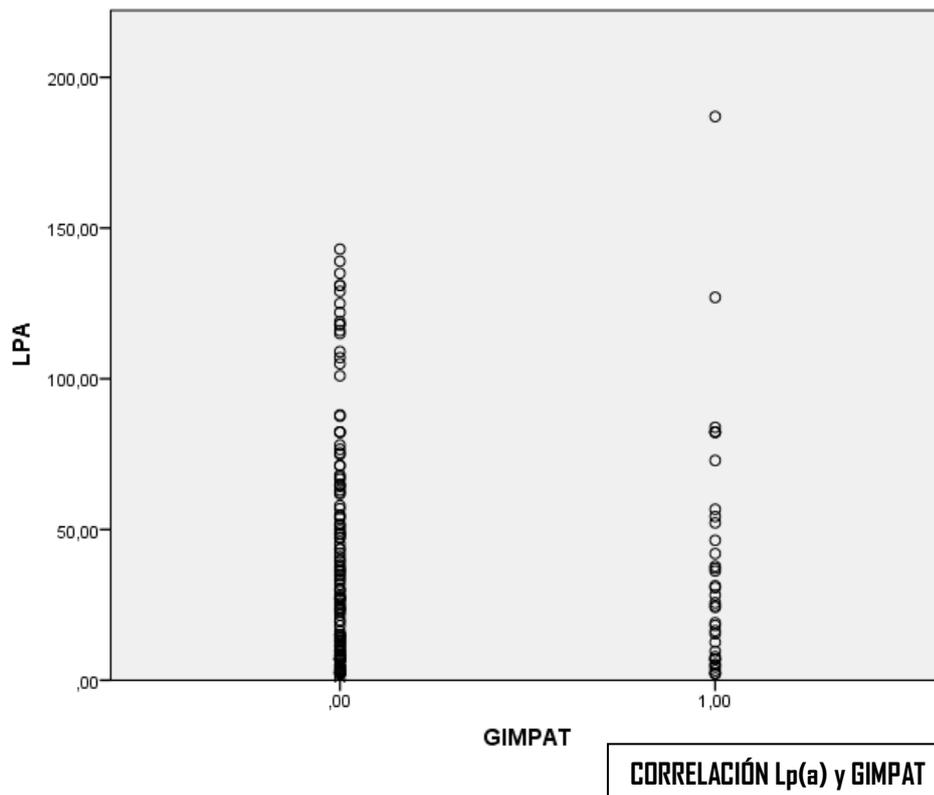
La prevalencia de GIM patológico, considerando los valores que se encuentran por encima del percentil 75 , según datos publicados para la población española (21) fue del 19,1% (IC95% 14,5-24,6%)

TABLA 36

	GIM NORMAL	GIM PATOLÓGICO
CISTATINA NORMAL	112	59
CISTATINA ELEVADA	19	21
CISTATINA NORMAL	50,7 (44.1-57.2)	26.7 (21.3-32.9)
CISTATINA ELEVADA	8.60 (5.57-13.0)	9.50(6.30-14.1)*
FG > 60 ml/min	157	31
FG < 60 ml/min	24	9
FG > 60 ml/min	71.0(64.7-76.6)	14.0(10.1-19.2)
FG < 60 ml/min	10.9(7.41-15.65)	4.07(2.16-7.56)**

* p= 0.035 según prueba de Chi cuadrado ** p=0.117 según prueba de Chi cuadrado

FIGURA 21



La regresión logística multinomial ha sido la siguiente:

TABLA 37

Efecto	Contrastes de la razón de verosimilitud			
	Criterio de ajuste del modelo	Chi-cuadrado	gl	Sig.
	-2 log verosimilitud del modelo reducido			
Intersección	220,999 ^a	,000	0	.
ANCIANO	223,227	2,228	2	,328
DM	223,278	2,280	2	,320
TBCO	222,763	1,764	4	,779
HTA	222,779	1,780	2	,411
DLP	223,748	2,749	2	,253
IRCCISTATINA	223,053	2,054	2	,358
IRCFG	222,120	1,121	2	,571
HIPERLPA	228,223	7,224	2	,027
HOMOCISTEINEMIA	222,098	1,099	2	,577
OBESIDAD	221,431	,432	2	,806
OBADM	225,887	4,888	2	,087

4.8.-FIBRINÓGENO

TABLA 38

FIBRINÓGENO	
VALOR MEDIO GLOBAL	410 ± 99.3 mg/dl
VALOR MEDIO EN ESTADIOS I Y IIA	409 ± 104
VALOR MEDIO EN ESTADIO IIB	417 ± 93 (p= 0.571, Student)
PREVALENCIA FIBRINÓGENO (↑)	52.8 % (IC95% 46.1-59.3)

4.9.- PROTEINA C REACTIVA

TABLA 39

	PCR
VALOR MEDIO GLOBAL	4.60 ± 6.63 mg/l. Mediana : 2.17(0.70-6.04)
VALOR MEDIO EN ESTADIOS I Y IIA	2.39 (0.77-5.62)
VALOR MEDIO EN ESTADIO IIB	2.06(0.67-6.28) p=0.963 Mann-Witney
PREVALENCIA PCR (↑)	31.3 % (IC95% 25.5-37.8)

4.10.- DIMERO D

TABLA 40

	DIMERO D
VALOR MEDIO GLOBAL	318 ± 554 µgr/l . Mediana : 187 (115-302)
VALOR MEDIO EN ESTADIOS I Y IIA	179 (115-267)
VALOR MEDIO EN ESTADIO IIB	197 (115-330) p= 0.163 Mann Witney
PREVALENCIA DIMERO D (↑)	10.7 % (IC95% 7.0-15.9)

5. DISCUSIÓN

La asociación entre los niveles elevados de Lp (a) y el aumento del riesgo de ECV/EC, junto con los últimos hallazgos genéticos, indica que la Lp (a) elevada, como el colesterol LDL elevado, está causalmente relacionada con la ECV prematura y la EC. La asociación es continua, sin un umbral o dependencia del colesterol LDL o de los niveles del colesterol no HDL^{270,271}. El estudio epidemiológico más grande realizado hasta el momento sobre la Lp (a) evaluó los registros de 126.634 participantes de 36 estudios prospectivos. La concentración de Lp (a) tuvo una correlación débil con varios factores de riesgo conocido: positivamente con el colesterol total , el colesterol HDL y la apolipoproteína B₁₀₀ e inversamente proporcional a los triglicéridos. Los niveles de Lp (a) fueron 12% superiores en las mujeres y 11% inferiores en los diabéticos. También se llegó a la conclusión que los niveles de Lp(a) son notablemente estables a través del tiempo. Los niveles de Lp (a) pueden variar hasta 1.000 veces entre los individuos. El riesgo relativo de EC no varía significativamente con el sexo, el colesterol no HDL o el colesterol HDL, los triglicéridos, la presión arterial, la diabetes o el índice de masa corporal. Un estudio prospectivo reciente comprobó que la asociación de la Lp (a) con el riesgo de EC no depende de otros factores de riesgo de ECV, incluyendo los niveles de colesterol LDL¹³².

Este estudio incluía datos del estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España), pero no hemos podido encontrar descripciones pormenorizadas de las muestras españolas. Es más, en las bases de datos habituales

(PubMed, Google Scholar, Embase) no hemos detectado ningún estudio en población general en España que haya medido lipoproteína (a) ni tampoco en pacientes con arteriopatía periférica.

En estudios poblacionales de España, el 75% de las personas analizadas tenían valores inferiores a 30 mg/dl y la mediana de su distribución se situaba en torno a los 12 mg/dl. En otros estudios, los valores medios encontrados fueron de 25,1 mg/dl, pero con una desviación estándar de 24, que pone de manifiesto la variabilidad anteriormente citada⁷². **En la muestra que hemos recogido la prevalencia de hiperlipoproteinemia es más elevada así como la concentración de Lp(a) plasmática media. Por ello concluimos que este es un trastorno frecuente en los pacientes con arteriopatía periférica y debería protocolizarse su estudio en todos los pacientes en los cuales se confirme la enfermedad. No ocurre lo mismo con la arteriosclerosis carotídea donde sin duda influyen otros factores etiopatogénicos diferentes.**

La relación entre la concentración de homocisteína y el riesgo cardiovascular es gradual, continuo, y no existe un valor umbral a partir del cual se inicie o desaparezca el riesgo. En términos generales las personas con hiperhomocisteinemia moderada tienen un riesgo relativo de 1,3-5 veces superior de enfermedad coronaria, 2,5-5 veces de enfermedad vascular cerebral y de 2,9-5 veces de arteriopatía de las extremidades inferiores, que las personas con concentraciones normales. En nuestro medio la prevalencia de hiperhomocisteinemia, definida como la

concentración de homocisteína por encima del percentil 90 de la población sana, en los pacientes con enfermedad coronaria prematura era del 22%²⁷³.

Aproximadamente, el 30-40% de pacientes con EAP presentan altos niveles de homocisteína en sangre, que se ha asociado a un aumento de 2-3 veces el riesgo de desarrollar una enfermedad aterosclerótica. Hasta un 30% de pacientes jóvenes con EAP presentan hiperhomocisteinemia, y constituye un factor pronóstico adverso para pacientes sometidos a revascularización. Sin embargo su asociación con la EAP se ha definido como inconsistente²⁷. **En nuestro estudio se ha encontrado una prevalencia de hiperhomocisteinemia del 61.5%, muy superior a la del resto de trabajos revisados, y solo se acerca a la significación estadística su relación con el índice tobillo-brazo.**

La asociación del deterioro de la función renal y la enfermedad arterial periférica también es un hallazgo frecuente que se asocia con mayores tasas de morbilidad y mortalidad, al igual que con una incidencia de acontecimientos cardiovasculares significativa²⁷⁴. Los datos actuales sugieren que la prevalencia de insuficiencia renal en los pacientes con EAP oscila entre el 27 y el 36%^{275,276}.

En los últimos años han aumentado las evidencias que confirman la relación continua entre el deterioro leve de la función renal y el riesgo cardiovascular, relación que se estrecha más aún a

medida que la insuficiencia renal progresa hasta sus estadios finales⁶³.

El estudio HDFP (Hypertension Detection and Follow-up Program)²⁷⁷ fue el primero en comprobar que la presencia de valores de creatinina sérica superiores a 1,7mg/dl era un predictor muy potente de mortalidad de cualquier causa a los 5 y 8 años de seguimiento. Los resultados del estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment) confirmaron que concentraciones de creatinina sérica superiores a 1,5 mg/dl se acompañaban de un aumento significativo del riesgo relativo ajustado de complicaciones y de mortalidad cardiovascular²⁷⁸. De hecho, la capacidad de la creatinina sérica fue comparable a la de otros factores de riesgo cardiovascular bien establecidos, como la presencia de diabetes o antecedentes de infarto agudo de miocardio en el estudio HOT²⁷⁹. Además en sujetos hipertensos concentraciones de creatinina sérica dentro del límite de la normalidad pueden predecir el pronóstico cardiovascular²⁸⁰.

Correlativamente, la prevalencia de una creatinina sérica elevada aumenta con la progresión del riesgo cardiovascular en personas con hipertensión arterial^{271,281,282}. En estudios poblacionales, la prevalencia de creatinina sérica elevada alcanza el 8% en la cohorte de Framingham²⁸³ y el 3% en el estudio NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey)²⁸⁴. Los resultados de ésta última encuesta indican que la prevalencia elevada no se explica por la presencia simultánea de diabetes, sino que está relacionada con un tratamiento inadecuado de la

hipertensión arterial²⁸⁴. De hecho, datos del estudio NHANES III señalan la ausencia de retinopatía y albuminuria en el 30% de los adultos con diabetes mellitus tipo 2 y FG inferior a 60 ml/min. La clásica glomeruloesclerosis diabética no aparece como la lesión subyacente en una proporción sustancial de pacientes diabéticos con un descenso en el FG²⁸⁵.

En el Cardiovascular Health Study, un estudio en ancianos la prevalencia de enfermedad cardiovascular era superior en el grupo con insuficiencia renal al inicio del estudio (odd ratio 2,34, IC95% 1.96-2.80) y la incidencia de complicaciones cardiovasculares fue el doble en los enfermos con creatinina > 1,7 mg/dl frente a los que tenían una creatinina < 1.1 mg/dl con un crecimiento progresivo conforme al aumento de creatinina sérica²⁸⁶.

En el estudio ARIC (Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes in the Community) demostró una asociación significativa, independiente entre la EAP y la insuficiencia renal . En pacientes con un ITB < 0.9 se identificó un 80% más de posibilidades de presentar un FG<90 ml/min/1.73 m² comparado con aquellos que tenían un ITB > 1 (normal)²⁸⁷.

Un estudio transversal a gran escala, como fue el estudio SHS (Strong Heart Study) describió una asociación positiva, tanto entre micro y macroalbuminuria con la EAP (definida como ITB<0.9) en ambos sexos (p<0.001 para todas las asociaciones)²⁸⁸.

La relación entre función renal y mortalidad cardiovascular se ha estrechado recientemente al constatarse que

incluso grados de función renal considerados habitualmente como normales eran predictores de un aumento de eventos cardiovasculares. En el estudio HOT una creatinina plasmática superior a 1,3 casi duplicaba el riesgo relativo de acontecimientos cardiovasculares. Más recientemente dos estudios realizados en España, el estudio ERIC-HTA y el estudio FRESHA, han confirmado la correlación entre morbilidad cardiovascular y función renal estimada por la fórmula MDRD^{289,290}.

En el año 2005 O'Hare y colaboradores publicaron un estudio en el que observaron, después de ajustar características demográficas y procesos comórbidos (diabetes, HTA..), que los pacientes con un FG < 30 ml/min/1.73 m² presentaban un riesgo >50% de presentar lesiones tisulares isquémicas, comparado con el grupo de pacientes que mostraron una función renal normal (OR 2,21, IC 95% 1.64-2.98)²⁹¹.

Comparativamente con los estudios realizados en Extremadura la prevalencia de IRC es relativamente elevada^{292,293}, sin embargo comparado con los otros factores de riesgo emergentes analizados la frecuencia de éste trastorno dentro de nuestra muestra es muy bajo y no parece tener relación casual sino más bien ser un problema secundario a la misma arteriopatía renal.

En los últimos años se han publicado diversos estudios que sugieren una relación, al menos como factor predictivo de la cistatina C con el riesgo cardiovascular en el anciano. En 2005 se publicaron los resultados del Cardiovascular Health Study¹⁶⁹, un

estudio longitudinal realizado en Estados Unidos en pacientes mayores de 65 años para valorar los factores de riesgo para la progresión de la enfermedad cardiovascular. En 4637 pacientes se midió la cistatina C por inmunonefelometría en varias visitas, la creatinina plasmática, y a partir de ella se calculó el FG usando una de las fórmulas derivadas del estudio MDRD. El estudio comprobó que la cistatina C es mejor marcador de mortalidad cardiovascular que la creatinina plasmática, pero se desconoce si este dato en cuanto a la mortalidad es independiente de la función del riñón²⁹⁴. Éste mismo grupo posteriormente ha reiterado el valor de la cistatina C como predictor de mortalidad general²⁹⁵, así como factor predictivo para el riesgo de insuficiencia cardíaca y sobre mortalidad ocasionada por el fallo cardíaco en pacientes ancianos, que sería de nuevo superior a la creatinina plasmática^{296,297}.

En pacientes sin insuficiencia renal crónica medida por la fórmula MDRD, con las limitaciones que ello representa, la cistatina C era capaz de predecir no sólo la mortalidad total y la morbimortalidad cardiovascular, sino que en el grupo con cistatina > 1 mg/l presentaba un riesgo cuatro veces mayor de enfermedad renal tras un seguimiento de 4 años, mientras que la creatinina sólo era capaz de predecir la mortalidad cardiovascular²⁹⁸. También han encontrado relación entre la cistatina C y la enfermedad cerebral subclínica²⁹⁹, así como ésta molécula y la enfermedad vascular periférica³⁰⁰. Los mismos autores han correlacionado los niveles elevados de cistatina C con la proteína C reactiva y el fibrinógeno,

dos moléculas reconocidas como marcadores de riesgo cardiovascular³⁰¹.

La pregunta principal es si la cistatina C es un mejor detector de disfunción renal precoz o señala un trastorno subyacente que indique un aumento de esta molécula con independencia de la función renal del paciente y por tanto es fundamentalmente un factor de riesgo cardiovascular. En un estudio recientemente publicado la cistatina se correlacionó con los valores de presión arterial sistólica y la presión del pulso, dos conocidos marcadores de riesgo cardiovascular. No lo hizo la creatinina salvo cuando el FG era menor de 60³⁰¹, aunque los investigadores consideran que la cistatina C es simplemente un mejor detector de alteraciones mínimas de la función renal. Esta es la misma explicación que se utiliza habitualmente para la ya reiterada demostrada correlación entre homocisteinemia y cistatina C en diversos modelos de enfermedad renal³⁰²⁻³⁰⁴.

La cistatina C, en pacientes sin enfermedad renal, determina el 50% de la variabilidad de la homocisteinemia³⁰⁵. Por otra parte la cistatina C puede alterar el sistema inmunitario puesto que es capaz de inhibir la quimiotaxis de los mononucleares. Diversos estudios han encontrado correlación entre la cistatina C y la proteína C reactiva de alta sensibilidad^{182,298,306}. En uno de ellos, además de la proteína C reactiva encontraron que la edad, el sexo, el tabaquismo activo, el aumento de peso y el aumento en la talla también se asociaban de un modo independiente con la cistatina C¹⁸². **En nuestro estudio la prevalencia de niveles elevados de**

cistatina C es mayor que la prevalencia de insuficiencia renal crónica medida por filtrado glomerular, lo cual creemos que resalta el valor de la cistatina C como factor de riesgo cardiovascular sobre su utilidad como medida de función renal.

Como ya hemos mencionado anteriormente la **proteína C** reactiva es considerada un fuerte predictor de riesgo de enfermedad coronaria y arteriopatía periférica. **Hemos obtenido un valor medio global que se puede encuadrar, según los criterios del Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Riesgo Cardiovascular ¹⁴⁷, en valor de riesgo de rango intermedio.** No obstante la determinación no ha sido en todos los casos como PCR ultrasensible, y por tanto pensamos que se trata de un resultado poco específico.

Tampoco hemos encontrado resultados significativos en las determinaciones de fibrinógeno y Dimero-D de nuestra población.

El estudio del índice tobillo brazo se ha correlacionado con el estadio clínico de la enfermedad y aunque pensamos que es probablemente la prueba de screenig más eficaz para detectar la arteriopatía periférica subclínica, constituye una pequeña parte del estudio hemodinámico completo de miembros inferiores que será necesario para llevar a cabo una valoración funcional exhaustiva de la arteriopatía periférica. Se puede considerar como un punto de partida del estudio vascular de la EAP.

Por todo lo mencionado hasta el momento sería necesario considerar a la enfermedad arterial periférica como un órgano diana del proceso aterosclerótico y no sólo como un factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular.

Conocer la prevalencia y relación de los factores de riesgo emergentes con la evolución de la enfermedad arterial periférica nos debería ayudar a establecer medidas terapéuticas intensivas tanto médicas como quirúrgicas que nos ayuden a reducir las tasas de progresión de enfermedad y consiguiente riesgo de pérdida de extremidad.

Se confirma en nuestra pequeña muestra poblacional que la prevalencia de los factores de riesgo clásicos en pacientes de la comunidad de extremadura se hallan por encima de los registros obtenidos en el estudio DARIO⁷⁰.

6. CONCLUSIONES

÷ Encontramos un número reducido de extremidades exploradas con un índice tobillo brazo (ITB) normal (6.49%). Éste dato nos recuerda que la afectación aterosclerótica en miembros inferiores es bilateral en la inmensa mayoría de los casos, existiendo afectación unilateral en un pequeño porcentaje de pacientes, muchos de los cuales se transformarán en bilaterales en los siguientes controles evolutivos.

÷ Sólo obtuvimos valores de grosor íntimo medial carotídeo alterados en un 19,1% de los casos. Éste dato de manera aislada no debe ser tenido en cuenta ya que no se ha hecho un desglose por tramo de edad, ya que el número de pacientes por rango no era muy extenso.

÷ La prevalencia de niveles elevados de homocisteína fue del 61,5% y sólo pudimos encontrar una cierta relación estadísticamente significativa con el ITB. No se correlacionaba la hiperhomocisteïnemia con el estadio clínico o percepción de la enfermedad por parte del paciente y si con presiones distales más reducidas. Sería interesante correlacionar en el tiempo estos niveles de homocisteína con la evolución de la enfermedad.

÷ En nuestro estudio hemos recogido una prevalencia de hiperlipoproteïnemia (a) de un 34,2%, con un valor medio de 37,4 mg/dl. En estudios poblacionales de España, el 75% de las personas analizadas tenían valores inferiores a 30 mg/dl y la mediana de su distribución se situaba en torno a los 12 mg/dl. En otros estudios, los valores medios encontrados fueron de 25,1 mg/dl, pero con una desviación estándar de 24, que pone de manifiesto la variabilidad anteriormente citada. En la muestra que

hemos recogido la prevalencia de hiperlipoproteinemia era más elevada así como la concentración de Lp(a) plasmática. Por ello concluimos que este es un trastorno frecuente en los pacientes con arteriopatía periférica y debería protocolizarse su estudio en todos los pacientes en los cuales se confirme la enfermedad. No ocurre lo mismo con la arteriosclerosis carotídea donde sin duda influyen otros factores etiopatogénicos diferentes.

÷ La prevalencia de niveles elevados de cistatina C es mayor que la prevalencia de insuficiencia renal crónica medida por filtrado glomerular, lo cual indica el valor como marcador de riesgo cardiovascular de la cistatina.

÷ La prevalencia de los factores de riesgo clásicos, como HTA, dislipemia, obesidad, diabetes y tabaquismo ha sido superior a la registrada en como prevalencia estandarizada en la población española de 35-74 años en el estudio DARIO.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Serrano Hernando FJ, Martin Conejero A. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos , clínicos y terapéuticos. Rev Esp Cardiol 2007;60(9): 969-82
- (2) Nevitt MP, Ballard DJ, Hallet JW. Prognosis of abdominal aortic aneurysms: a population based study. N Engl J Med. 1989; 321:1009-14.
- (3) Riambau V, Guerrero F, Montaña X, Gilbert R. Aneurisma de aorta abdominal y enfermedad vascular . Rev Esp Cardiol. 2007;60(6):639-54.
- (4) Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature 2000; 407:233-241.
- (5) Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. Am J Cardiol. 2002 Nov 21;90(10C):40L-48L.
- (6) Cibulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expresion of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis Science. 1991; 251:788-91.
- (7) Wentzel JJ, Corti R, Fayad ZA, Wisdom P, Macaluso F, Winkelman MO, Fuster V, Badimon JJ. Does shear stress modulate both plaque progression and regression in the thoracic aorta ? Human study using serial magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol. 2005; 45: 846-54.

(8) Glagov S, Weisengerg E, Zarins CK, Strankunavicius R, Koletis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987; 316: 1371-5.

(9) Galvez Vargas R, Rodriguez-Contreras Pelayo R. Teoria de la causalidad en Epidemiologia, cap 7 Em: Piedrola Gil G, Del Rey Calero J y cols. *Medicina Preventiva.*

(10) Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A. The epidemiology of peripheral arterial disease. Importance of identifying the population at risk. *Vasc Med.* 1997;2(3): 221-8.

(11) Dachun Xu None, Jue Li None, Liling Zou None, Yawei Xu None, Dayi Hu None, Pagoto SL, Yunsheng Ma None. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vascular medicine (London, England).* 2010;15(5):361-9.

(12) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG ; TASC II Working Group, Bell k, Caporusso J, Durand-Zaleski I , Komori K, Lammer J, Liapis C, Novo S , Razavi M , Robbs J , Schapper N, Shigematsu H, White J , Clement D , Creager M , Jaff M ; Mohler E, 3rd, Rutherford RB , Sheehan P , Sillesen H , Rosenfield D. Inter Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovascular Surg,* 2007; 33, Suppl 1 : S1-75.

(13) Rossi E, Biasucci LM, Citterio F, Pelliccioni S, Monaco C, Ginnetti F et al. Risk of myocardial infarction and angina in

patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein. *Circulation*. 2002; 105:800-3.

(14) Bashir R, Cooper CJ. Evaluation and medical treatment of peripheral arterial disease. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18(6): 436-43.

(15) Hiatt WR. Preventing atherothrombotic events in peripheral arterial disease: The use of antiplatelet therapy. *J Intern Med*. 2002; 251(3): 193-206.

(16) Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala IJ, Vila J et al. REGIDOR investigators. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovascular Surg* 2009. Sept; 38(3): 305-11.

(17) Kannel WB, Skinner JJ Jr, Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study. *Circulation* 1970; 41(5):875-83.

(18) Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96(1): 44-9.

(19) Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: The Framingham Study. *J Am Geriatr Soc*. 1985; 33: 13-8.

(20) Ingolfsson IO, Singurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of

intermittent claudication in Icelandic men 1968-1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol. The Reyjavik Study. *J Clin Epidemiol.* 1994;47: 1237-43.

(21) Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klayber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985; 71(3): 510-15.

(22) Hirsch AT, Criqui MH, Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Ohn JW et al. Peripheral arterial disease detection, awareness and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286(11): 1317-24.

(23) Fowkes FG, Housley E, Cawood EM, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: Prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *J Epidemiol* 1991; 20(2): 384-92.

(24) Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation.* 1995; 91(5): 1472-9.

(25) Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation* 2004; 110(6): 738-43.

(26) Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clements D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes GR, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldrmans D,

Riambau V, Roffi M, Röther J, Sievert H, van Sambeek M y Zeller T. Guia de práctica clínica de la ESC sobre el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades arteriales periféricas. Rev Esp Cardiol. 2012 ;65 (2): 172.e1-e57.

(27) Suarez Fernandez C, Lozano Sanchez F, Guia española de consenso multidisciplinar en enfermedad arterial periférica de extremidades inferiores. SEACV, SEMI, SEMERGEN, SEMFYC.

(28) Cimminietto C, Borghi C, Kownator S, Wautrecht JC, Carvounis CP, Kranendonk SE, Kindler B, Mangrella M. PANDORA Study Investigators. Prevalence of peripheral arterial disease in patients at non-high cardiovascular risk. Rationale and design of the PANDORA study. BMC Cardiovascular Disord 2010 Aug 5;10-35.

(29) Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E. et al. A population based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. J Vasc Surg. 2007; 45: 1185-91.

(30) Kroger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund A et al. Prevalence of peripheral arterial disease-results of the Heinz Nixdorf recall study. Eur J Epidemiol. 2006;21:279-85.

(31)

MAPAD.<http://www.elmedicointeractivo.com/resources/files/2014/11/17/1416220758138MAPAD.pdf>.

(32) Blanes JI, Cairols MA., Marrugat J. ESTIME. Prevalence of peripheral artery disease and associated risk factors in Spain : The ESTIME study. *Ont Angiol.*2009 ; 28:20-5.

(33) 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.

(34) Suarez C, Manzano L, Mostaza J , Cairols M, Palma JC , Garcia I et al. Prevalencia de enfermedad arterial periférica estimada mediante el índice tobillo-brazo en pacientes con síndrome metabólico. *Estudio MERITO I. Rev Clin Esp* 2007; 207(5) : 228-33.

(35) Mostaza JM, Manzano L. Suarez C, Cairols M , Ferreira EM, Rovira E et al. Prevalencia de enfermedad arterial periférica asintomática, estimada mediante el índice tobillo-brazo, en pacientes con enfermedad vascular. *Estudio MERITO II. Med Clin (Barc)* 2008; 131(15): 561-5.

(36) Kumar A, Mash B, Rupesinghe G. Peripheral arterial disease high prevalence in rural black South Africans. *S Afr Med J.* 2007 Apr; 97(4): 285-8.

(37) Yang X, Sun K, Zhang W, Wu H, Zhang H, Hui R. Prevalence of an risk factors for peripheral arterial disease in the patients with hypertension among han chinese . *J Vasc Surg* 2007. Aug;46(2); 296-302.

(38) Orchard TJ, Stradness DE Jr. Assesment of peripheral vascular disease in diabetes. Report and recommendations of an international workshop by the American Diabetes Association and the American Heart Association September 18-20, 1992 New Orleans, Louisiana. *Circulation*. 1993; 88(2) : 819-28.

(39) Mancera J, Paniagua F, Martos I, Baca A, Ruiz S, Gonzalez P et al. Enfermedad arterial periferica oculta en población diabetica seguida en Atención Primaria. *Clin Invest Arterioscl* 2010; 22(4): 154-61.

(40) Robles NR, Marcos G, Barroso S, Sanchez Muñoz Torrero JF et al. Alteraciones del metabolismo glicídico en el estudio de control de factores de riesgo en Extremadura (estudio COFRE). *Endocrinol. Nut.* 2010;57(4):147-154.

(41) Dieter RS, Tomasson J, Gudjonsson T, Brown RL, Vitcenda M, Einerson J, et al. Lower extremity peripheral arterial disease in hospitalized patients with coronary artery disease. *Vasc Med.* 2003;8(4): 233-6.

(42) Huttner HB, Köhrmann M, Mauer C, Lücking H, Kloska S, Doertler A, et al. The prevalence of peripheral arteriopathy is higher in ischaemic attack and intracerebral haemorrhage. *Int J Stroke.* 2010; 5(4): 278-83.

(43) Álvarez-Sabín J, Gil-Núñez A, Quintana M, Barbera G; Grupo de investigadores de estudio APICA. Prevalencia de enfermedad

arterial periférica asintomática en pacientes con ictus isquémico no cardioembólico. *Neurologia*. 2009; 24(6): 366-72.

(44) Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.

(45) Gami A y col. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007. Jan 30;49(4): 403-414.

(46) Chasis H, Smith HW. The excretion of urea in normal man and in subjects with glomerulonephritis. *J Clin Invest* 1938; 17: 347-358.

(47) Steinitz K, Türkand H: The determination of the glomerular filtration by the endogenous creatinine clearance. *J Clin Invest* 1940; 19: 285-298.

(48) Rodrigo E, De Francisco AL, Arias M. Medida de la función renal en consulta de atención primaria. *Nefrología Extrahospitalaria*. 2002; 3: 23-28

(49) James GD, Sealey JE, Alderman M et al: A longitudinal study of urinary creatinine and creatinine clearance in normal subjects: Race, sex and age differences. *Am J Hypertens* 1988; 1: 124-131

(50) Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, et al: Measurement of muscle mass in humans: Validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 478-494.

(51) Levey AS, Berg RL, Gassman JJ et al: Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. *Kidney Int* 1989; 36(suppl 27): S73-S80.

(52) Young DS: *Effects of Drugs on Clinical Laboratory Test*, 3rd ed. American Association for Clinical Chemistry Press, Washington, DC, 1990.

(53) Norden G, Björck S, Granerus G, Nyberg G: Estimation of renal function in diabetic nephropathy comparison of five methods. *Nephron* 1987; 47: 36-42.

(54) Rowe JW, Andres R, Tobn JD, et al: The effect of age on creatinine clearance in men: A cross-sectional and longituninal study. *J Gerontol* 1976; 31: 155-163.

(55) Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950; 29: 496-507.

(56) Arias M. Estudio de la función renal. *Nefrología Clínica*. Editorial Panamericana, Madrid 1998.

(57) Fuller NJ, Elia M: Factors influencing the production of creatinine: Implications for the determination and interpretation of urinary creatinine and creatine in man. *Clin Chim Acta* 1988; 175: 199-210.

(58) Jelliffe RW, Jelliffe SM: Estimation of creatinine clearance from changing serum creatinine levels. *Lancet* 1971; 2: 710.

(59) Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.

(60) Cochran M, St John A: A new comparison between estimates of GRF using (99Tc)DTPA clearance and the approximation of Cockcroft and Gault. *Aust NZ J Med* 1993; 23: 494-497.

(61) Levey AS, Bosch JP, Breyer Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A More Accurate Method to Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 461-470.

(62) Montañés R, Bover J, Oliver A, Ballarin JA, Gràcia S. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrologia* 2010; 30(2): 185-94.

(63) Segura de la Morena J, Garcia Donaire JA, Ruilope Urioste LM. Relevancia de la insuficiencia renal en el pronóstico cardiovascular de los pacientes con hipertensión arterial esencial. *Med Clin (Barc)* 2004; 123(4): 143-148.

(64) . Christopher J. O`donnell y Roberto Elosua. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study

(65) Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The

Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997; 146: 483-94.

(66) Zugasti Murillo A, Moreno Esteban B. Obesidad como factor de riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 2005;22(1):32-6.

(67) Romman M, Devereux R, Kizer J, Lee E, Talloway J, Al T et al. Central Pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does braquial pressure. The Strong Hearth Study. *Hypertension.*2007;50:197-203.

(68) Pinto X, Meco JF. Factores de riesgo cardiovascular. En Millan J, editor. *Medicina cardiovascular. Arteriosclerosis. Tomo I.* Barcelon: Masson; 2005. p. 457-70.

(69) Rodriguez Artalejo F, Banegas JR,, Guallar P, Rey Calero del J. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes: implicaciones para la investigación y la prevención. *Clin Invest Arterioscler.* 2001;1 Suppl 13:23-30.

(70) M. Grau et al. Cardiovascular Risk Factors in Spain i the First Decade of the 21 st Century, a Pooled Analysis With Individual Data From 11 Population-Based Studies : The DARIOS Study. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64(4), 295-304.

(71) Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP et al. ESC Guidelines onthe diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *European Heart Journal* 2011; 32:2851-906.

(72) Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors of peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*, 2004;110(6) : 738-43.

(73) Woodward M, Oliphant J, Lowe G, Tunstall H. Contribution of contemporaneous risk factors to social inequality in coronary heart disease and all causes mortality. *Preventive Medicine* 2003; 36: 561-8.

(74) Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298: 789-94.

(75) Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study : prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *In J Epidemiol* 1991; 20(2): 384-92.

(76) Lekuona I, Salcedo A, Morillas M, Umaran J. Tabaco y enfermedad arterial no coronaria. Intervenciones para el abandono del hábito tabáquico. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2009;9:39D-48D.

(77) Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham study. *JAMA.* 1979; 241: 2055-8.

(78) Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Metaanalysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004; 141(6): 421-31.

(79) Meigs JB, Larson MG, D'Agostino RB, Levy D, Clouse ME, Nathan DM et al. Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance: The Framingham Offspring Study. *Diabetes care*. 2002; 25: 1313-9.

(80) Rubies-Prat J. Factores de riesgo cardiovascular. *Medicine*. 2005; 9: 2506-13.

(81) Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-419.

(82) Singer DR, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35: 701-708.

(83) De Buyzere ML, Clement DL. Management of Hypertension in Peripheral Arterial Disease. *Progr Cardiovasc Dis* 2008; 50: 238-263.

(84) Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: metanalysis of 14 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.

(85) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C- reactive protein and risk of

developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97(5) : 425-28.

(86) Zambon A, Brown BG, Deeb SS, Brunzell JD. Genetics of apolipoprotein B and apolipoprotein A and premature coronary artery disease. *J Intern Med.* 2006; 259: 473-80.

(87) Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro Cabezas M, Chapman MJ, Couture P et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: Report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med.* 2006; 259: 247-258.

(88) Peterschmitt MJ, Simmons JR, Levy HL. Reduction of false negative results in screening of newborns for homocystinuria. *N Engl J Med* 1999;341:1572-1576.

(89) Llevadot J, Blanco Vaca F, Gonzalez Sastre F. Determinación y utilización de la concentración plasmática de homocisteína en la práctica clínica. *Med Clin (Barc).* 2005: 544-53.

(90) Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. *Clin Chem* 2004; 50: 3-32.

(91) Duell PB, Malinow MR. Homocysteine: an important risk factor for atherosclerotic vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:28-34.

- (92) Welch GN, Loscalzo J. Mechanisms of disease : Homocysteine and atherothrombosis. N Eng J Med 1998; 338: 1042-1050.
- (93) Ross R, Atherosclerosis , an inflammatory disease. N Eng J Med 1999; 340:115-126.
- (94) Pintó Sala X., Hiperhomocisteïnemia. Diagnóstico y tratamiento. Clin Invest Arteriosclerosis; 2001; 13 (1): 36-42.
- (95) Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE, Homocysteine and cardiovascular disease. Annu Rev Medicine 1998;49: 31-62.
- (96) Kang SS, Wong PW, Cook HY, Norusis M, Messes JV. Protein bound homocysteine: a possible risk factor for coronary artery disease. J Clin Invest 1986;77:1482-1486.
- (97) Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, Wilson PW, Schaefer EJ, Malinow MR. Plasma homocysteine levels in men with premature coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1990;16:1114-1119.
- (98) Fernandez-Miranda C, Aranda JL, Gómez González P, Diaz-Rubio P, Estenoz J, Gómez de la Cámara A. La hiperhomocisteïnemia es frecuente en pacientes con enfermedad coronaria. Estudio de 202 enfermos. Med Clin Barc 1999;113:407-410.
- (99) Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB et al. Nonfasting plasma total homocysteine and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. Ann Int Med 1999;131:352-355.

(100) Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Eng J Med* 1991; 324:1149-1155.

(101) Puras E, Gutiérrez M, Cáncer S, Alfayate JM, Benito L, Perea M, et al. Estudio de prevalencia de la enfermedad arterial periférica y diabetes en España. *Angilología*. 2008; 60: 317-26.

(102) Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: Evidenci on . *BMJ*. 2002;325: 1202-8.

(103) Berg K. A new serum type system in man. The Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1963; 59: 369-82.

(104) Enriquez L, Matas P. Lipoproteina (a): Fisiopatología y consideraciones clínicas y terapéuticas. *Med Clin(Bar)* 2001; 116: 746-49

(105) Lasunción MA, Alvarez JJ, Carrero P, Gomez-Coronado D, Herrera E, Teruel JL. Bioquímica y clínica de la lipoproteina(a). De Oya M. editor. *Metabolismo lipídico*. Madrid: IMC;1994. p 153-71.

(106) Mbewu AD, Durrington PN. Lipoprotein (a): structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis* 1990; 85:1-14.

(107) Enriquez L, Matas P. Lipoproteina(a): fisiopatología y consideraciones clínicas y terapéuticas. *Med Clin (Barc)*.2001; 116: 746-9.

(108) Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ESG, Kastelein JJP, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation*. 2004; 109 Suppl III: 15-9.

(109) Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein (a) gen accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein (a) concentrations. *J Clin Invest*. 1992;90:52-60.

(110) Panteghini M, Pagani F. Serum concentration of lipoprotein (a) during normal pregnancy and postpartum. *Clin. Chem*. 1991; 37: 2009-10

(111) Sattler W, Kostner GM, Waeg G, Estebanez H. Oxidation of lipoprotein (a): A comparison with low density lipoprotein. *Biochem Biophys Acta*.1991; 81:65-74.

(112) Rubies J. La lipoproteína (a) en los adultos. En: e Oya M. editor. *Metabolismo lipídico*. Madrid: IMC; 1994 p.9.

(113) Brown MS, Goldstein JL. Teaching old dogmas new tricks. *Nature*.1987; 330: 113-4.

(114) Nielsen LB. Atherogenicity of lipoprotein(a) and oxidized low density lipoprotein: insight from in vivo studies of arterial wall influx, degradation and efflux. *Atherosclerosis* 1999; 143:229-43.

(115) Djurovic S, Berg K. Epidemiology of Lp(a); Its role in atherosclerotic thrombotic disease. *Clin Genet*.1997; 52: 281-92.

(116) Kostner GM, Krempler F. Lipoprotein(a). *Curr Opin Lipidol* 1992;3: 279-84.

(117) Haller H, Ziegler EM, Homuth V, Drab M, Eichhorn J, Nagy Z et al. Endothelial adhesion molecules and leukocyte integrins in preeclamptic patients. *Hypertension* 1997; 29:291-6.

(118) Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS et al. Oxidized phospholipids lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 46-57.

(119) Harpel PC, Gordon BR, Parker TS. Plasmin catalyzes binding of lipoprotein (a) to immobilized fibrinogen and fibrin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989; 86: 3847-51.

(120) Scanu AM. Lp(a) lipoprotein-coping with heterogeneity. *N Engl J Med* 2003; 349: 2089-90

(121) Rouy D, Grailhe P, Nigon F, Chapman J, Angles-Cano E. Lipoprotein(a) impairs generation of plasmin by fibrin-bound tissue-tipe plasminogen activator. *In vitro studies in a plasma milieu. Arterioscl Thromb* 1991; 11:629-38.

(122) Nestel P, Noakes M, Belling B, McArthur R, Clifton P, Janus E et al. Plasma lipoprotein lipid and Lp(a) changes with substitution of elaidic acid in the diet. *J Lipid Res*. 1992; 33: 10-29-36.

(123) Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Dietary oils, serum lipoproteins and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr*. 1995; 61 (6 Suppl): 1368S-1373S.

(124) Valimaki M, Latinen R, Ylikahari R, Ehn Holm C, Janhiaiaainen M, Bard JM et al. The effect of moderate alcohol intake on serum lipoprotein AI-containing lipoproteins and Lp(a). *Metabolism*.1991; 40: 1168-72.

(125) Kervinen K, Savolainen MJ, Kezäniemi A. A rapid increase in lipoprotein (a) after etanol withdraw in alcoholic men. *Metabolism*. 1991;40: 1168-72.

(126) Dahlen GH, Ericson CA. A new Lp in patients with angina. *Scand J Clin Lab Invest* 1971, suppl 118.

(127) Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, Knoke JD, Ridker PM, Fronck A. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation*. 2006; 113: 2623-9.

(128) Ohira T, Schreiner PJ, Morrisett JD, Chambless LE, Rosamond WD, Folsom AR. Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2006; 37: 1407-12.

(129) Seed M, (Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, et al. Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 322: 1494-9.

(130) Zorio E, Falco C, Arnau MA, España F, Osa A, Ramon LA, et al. Lipoprotein(a) in young individuals as a marker of the presence

of ischemic heart disease and the severity of coronary lesions.

Haematologica. 2006; 91: 562-5.

(131) Illingworth DR. New risk factors for coronary heart disease.

Am J Med. 1999; 107: 195-215.

(132) Erqou E, Kaptoge S, Perry PL, Di AE, Thompson A, White IR,

Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a)

concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and

nonvascular mortality. JAMA 2009; 302: 412-423.

(133) Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard

BF. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of

myocardial infarction. JAMA 2009; 301: 2331-2339.

(134) Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ,

Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the

cardiovascular risk of lipoprotein(a). JAMA. 1995; 274: 1771-4.

(135) Julio A, Carbayo H. Nuevos marcadores de riesgo

cardiovascular ¿ Pueden influir en la clasificación del riesgo

cardiovascular?. Clin Invest Arterioscl. 2012; 24(2): 57-70.

(136) Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon

RO, Criqui M, et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular

Disease: Application to Clinical and Public Health Practice. A

statement for healthcare professionals from the centers for disease

control and prevention and the American Heart Association.

Circulation. 2003; 107: 499-511.

(137) Farmer JA, Torre-Amione G. Atherosclerosis and inflammation. *Curr Atheroscler Rep.* 2002; 4: 92-8.

(138) Roberts WL. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice. Laboratory test available to assess inflammation-performance and Standardization: A background paper. *Circulation.* 2004; 110: e572--6.

(139) Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, et al. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease: The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation* 1991; 83: 836-44.

(140) DaneshJ, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. *JAMA.* 1998; 279:1477-82.

(141) Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA.* 1987; 258: 1183-6.

(142) Kaski JC, Fernández-Bergés DJ, Consuegra-Sanchez L, Cruz Fernandez JM, Garcia-Moll X, Mostaza JM, et al. A comparative study of biomarkers for risk prediction in acute coronary syndrome - Results of the SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-

ST-elevation Acute coronary syndrome) study. *Atherosclerosis*. 2010; 212: 636-43.

(143) Fernandez-Miranda C, Paz M, Aranda JL, Fuertes A, Gomez de la Cámara A. Infección crónica por *Chlamydia pneumoniae* en pacientes con enfermedad coronaria. Relación con el incremento de los valores de fibrinogeno. *Med Clin (Barc)*. 2002;119: 561-4.

(144) Yeh ET, Palusinski RP. C-reactive protein: The pawn has been promoted to queen. *Curr Atheroscler Rep*. 2003; 5: 101-5.

(145) Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001; 103:1813-8.

(146) Rost NS, Wolf PA, Case CS, Kelly-Hayes M, Silbershtatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: The Framingham study. *Stroke*. 2001; 32: 2575-9.

(147) Fernández-Miranda C. Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Riesgo Cardiovascular. Nuevas perspectivas en la medición del riesgo cardiovascular: exploraciones para detectar la aterosclerosis subclínica y marcadores de inflamación. *Med Clin (Barc)*. 2007; 128: 344-51.

(148) Myers GL, Rifai N, Tracy RP, Roberts WL, Alexander RW, Biasucci LM et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public

Health Practice. Report from the laboratory science discussion group. *Circulation* 2004; 110: e545-9.

(149) Cluett C, Mc Dermott MM, Guralnik J, Ferucci L, Bandinelli S, Miljkovic I et al. The 9p21 myocardial infarction risk allele increases risk of peripheral artery disease in older people. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009; 2 (4) : 347-53.

(150) Assmann G, Cullen P, Fruchart JC, Greten H, Naruszewicz M, Olsson A et al. Implications of emerging risk factors for therapeutic intervention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005; 15: 373-81.

(151) Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P et al. Chlamydia Pneumoniae Ig G titres and coronary heart disease: Prospective study and meta-analysis. *BMJ*. 2000; 321: 208-13.

(152) Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: Is there a link? *Lancet*. 1997; 350: 430-6.

(153) Bayés-Genís A. El corazón como órgano endocrino. ¿Cuál es la relevancia? (editorial). *Endocrinol Nutr*. 2005; 52: 273-6.

(154) Anguita M, Montes P, Jordan A, Casares G, Gomez I, Recio J et al. Utilidad del NT-proBNP para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en una población heterogénea de pacientes con disnea. Estudio multicéntrico español. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59: 465-72.

(155) Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: Molecular aspects. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 261-8.

(156) Bayés-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bayley KR, Christiansen M, Holmes Jr DR et al. Pregnancy-associated plasma protein-A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1022-9.

(157) Millan J, Alvarez-Sala LA. Patogenia de la placa de ateroma. En Millan J, editor. *Medicina Cardiovascular. Aterosclerosis. Tomo I.* Barcelona: Masson; 2005. p. 45-57.

(158) Grundy SM, Bazzarre T, Cleeman J, D'Agostino RG, Hill M, Houston-Miller N et al. Prevention Conference V Beyond Secondary Prevention: Identifying the High-Risk Patient for Primary Prevention. *Circulation.* 2000; 101: e3-11.

(159) Sudhir K. Clinical review: Lipoprotein-associated phospholipase A, a novel inflammatory biomarker and independent risk predictor for cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3100-5.

(160) Piñon P, Kaski JC. Inflamación, aterosclerosis y riesgo cardiovascular: PAPP-A, LP-PLA2 y cistatina C ¿ Nuevas aportaciones o información redundante? *Rev Esp Cardiol.* 2006;59: 247-58.

(161) Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2004; 109: 837-42.

(162) Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Chambless LE, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2479-84.

(163) Oei HH, Van der Meer IM, Hofman A, Koudstaal PJ, Stijen T, Breteler MB, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in associated with risk of coronary heart disease an ischemic stroke. The Rotterdam study. *Circulation* 2005; 111: 570-75.

(164) Koenig W, Khuseyinova N, Löwel H, Trischler G, Meisinger C. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population. Results from the 14-year follow-up of a large cohort from Southern Germany. *Circulation*. 2004; 110: 1903-8.

(165) Martinez-Bru C. Cistatina C. Propiedades y utilidad clínica. *Ed Cont Lab Clin* 2006;9:36-41.

(166) Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C an improved estimator of glomerular filtration rate ? Clin Chem 2002; 48: 699-707.

(167) Newman DJ: Cystatin C. Ann Clin Biochem 2002; 39: 89-104.

(168) Dharnidaharka VR, Charles Kwon C, Stevens G: Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney fuction: a meta-analysis. Am J Kidney Dis 2002; 40: 221-226.

(169) Shlipak MG, Fried LF, Stehman-BreenC, Siscovick D, Newman AB. Chronic renal insufficiency and cardiovascular events in the elderly: findings from the Cardiovascular Health Study. Am J Geriatr Cardiol. 2004; 13: 81-90.

(170) Herrero P, Martin R, Fernández Vega F, Gorostidi M, Riesgo A, Vazquez J y Diez Ojea B en representación de los investigadores del estudio FRESHA. Función renal y riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial esencial. Estudio FRESHA. Nefrologia. 2006 28: 330-338.

(171) Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A: Serun cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. Am J Kidney Dis 2000; 36: 29-34.

(172) Oddoze C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B: Cystatin C is not more sensitive than creatinine form detenting

early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 310-316.

(173) Van Den N, Vaortgate NJ, Janssens WH, Delanghe JR, Afschrift MB, Lameire NH: Serum cystatin C concentration compared with other markers of glomerular filtration rate in the old. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1278-1282.

(174) Risch L, Huber AR: Assessing glomerular filtration rate in renal transplant recipients by estimates derived from serum measurements of creatinine and cystatin C. *Clin Chim Acta* 2005; 356: 204-211.

(175) Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS: Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006; 69: 399-405.

(176) Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT: A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2024-2031.

(177) Filler G, Lepage N: Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula ? *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 981-985.

(178) Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO: Calculation of glomerular filtration rate expressed in ml/min from plasma cystatin C values in mg/l. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 25-30.

(179) Grubb A, Nymann U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, Christensson A: Simple cystatin C based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. Clin Chem 2005; 51: 1420-1431.

(180) Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Squerbruch T, Woitas RP: Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 660-664.

(181) White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, Knoll GA: Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3763-3770.

(182) Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP: Cystatin C-based calculation of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. Kidney Int 2006; 70: 204-210.

(183) Martin MV, Barroso S, Herraes O, De Sande F, Caravaca F. Cistatina C como estimador de la función renal en estadios avanzados de enfermedad renal crónica. Nefrología 2006; 26: 433-438.

(184) Christensson AG, Grubb AO, Nilsson JA, Norrgren K, Sterner G, Sundkvist G: Serum cystatin C advantageous compared with

serum creatinine in the detection of mild but not severe diabetic nephropathy. *J Intern Med* 2004; 256: 510-518.

(185) Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, De Jong PE: Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65: 1416-1421.

(186) Galteau MM, Guyon M, Gueguen R, Siest G: Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 850-857.

(187) Wiesli P, Schwegler B, Spinas GA, Schmid C: Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta* 2003; 338: 87-90.

(188) Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C: Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003; 63: 1944-1947.

(189) Takeuchi M, Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Hayakawa T: Elevation of serum cystatin concentrations in patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 951-955.

(190) Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brunner N : Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem* 1998; 44: 2556-2557.

(191) Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paleotti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-406.

(192) O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J.* 2010; 31: 1682-9.

(193) Fayad ZA, Fuster V, Nikolaou, Becker C. Computed tomography and magnetic resonance imaging for noninvasive coronary angiography and plaque imaging: current and potential future concepts. *Circulation.* 2002; 106: 2026-34.

(194) Davies JR, Rudd JH, Weissberg PL, Narula J. Radionuclide imaging for the detection on inflammation in vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: C57-C68.

(195) Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation.* 2001; 103: 604-16.

(196) Persson J, Formgren J, Israelsson B, Berglund G. Ultrasound determined intima-media thickness and atherosclerosis. Direct and indirect validation. *Atheroscler Thromb.* 1994;14: 261-4.

(197) Kanters SD, Algra A, Van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke.* 1997; 28: 665-71.

(198) Tang R, Hennig M, Thomasson B, Scherz R, Ravinetto R, Catalini R et al. Baseline reproducibility of B-mode ultrasibuc

measurement of carotid artery intima-media thickness: The European Lacidipine Study in Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens.* 2000;18: 197-201.

(199) Jarauta E, Mateo-Gallego R, Bea A, Burillo E, Calmarza P, Civeira F. Grosor intima media carotideo en sujetos sin factores de riesgo cardiovascular .*Rev Esp Cardiol.* 2010; 63(1):97-102

(200) Martínez-Hervás S., Sofía I. , Bauer-Izquierdo, , Priego MA, Real JT , Carmena R., Ascaso JF. Grosor intima-media carotideo y frecuencia de placas de ateroma en población española sin factores de riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl.* 2012; 24(4): 181-187.

(201) Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagaña X, Martí R, De Groot E, Arnold RJ, Marrugat J, Künzli N, Elosua R. Grosor intima media carotideo en población española : valores de referencia y asociación con los factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65(12): 1086-1093

(202) Lorenz MW, Von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke.*2006; 37:87-92.

(203) Junyent M, Gilabert R, Nuñez I et al. Ecografía carotídea en la evaluación de aterosclerosis preclínica. Distribución de valores del grosor intima-media y frecuencia de placas de ateroma en una cohorte comunitaria española. *Med Clin (Barc).*2005; 125: 770-4.

(204) Sacco RL, Roberts K, Bolden-Albala B, Gu Q, Lin I-F, Kargman DE et al. Race-ethnicity and determinants of carotid atherosclerosis in a multiethnic population. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1997; 28: 929-35.

(205) De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Diriez P, Smit AJ, Fruchart JC et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: III 33-8.

(206) Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke*. 2000; 31: 2426-30.

(207) Bots ML, Witteman JC, Grobbee DE. Carotid intima-media wall thickness in elderly women with and without atherosclerosis of the abdominal aorta. *Atherosclerosis*. 1993; 102: 99-105.

(208) Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke*. 1997; 28: 348-53.

(209) Mattace RF, Rosato M, Talerico A, Contronei P, Mattace R. Intimal-medial thickness of the common carotid arteries and lower limbs atherosclerosis in the elderly. *Minerva Cardioangiol*. 1999; 47: 321-7.

(210) Vaudo G, Schillaci G, Evangelista F, Pasqualini L, Verdecchia P, Mannarino E. Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2000; 13: 352-31.

(211) Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke.* 1995; 26: 386-91.

(212) Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. *Circulation.* 2007; 115:459-67.

(213) Crouse JR, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation.* 1995; 92: 1141-7.

(214) Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol : a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation.* 2002; 106: 2055-60.

(215) Ibañez B, Pinero A, Orejas M, Badimon JJ. Nuevas técnicas de imagen para la cuantificación de la carga aterosclerótica global. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60(3): 299-309.

(216) Valdivielso P. Grosor intima-media carotídeo: de la investigación a la clínica (editorial). *Clin Invest Arterioscl.* 2012; 24(4): 202-3.

(217) D'Agostino Sr RB, Vasan RS, Pencina MJ et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008; 117: 743-53.

(218) Cuende JI, Cuende N. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2351-8.

(219) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013; 34: 2159-2219.

(220) Jackson R. Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. *BMJ* 2000; 320: 659-61.

(221) Villar F. La prevención cardiovascular en España. Promoviendo el uso de las recomendaciones. *Rev Esp Salud Pública.* 2004; 78: 421-34.

(222) Villar Alvarez F, Banegas Banegas JR, Rodriguez Artalejo F, Rey Calero J. Mortalidad cardiovascular en España y sus

comunidades autónomas (1975-1992). *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 321-7.

(223) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375-414.

(224) 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.

(225) Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. *Circulation* 1999;100:1481-92.

(226) Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.

(227) Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assman G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany: results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J*. 2003; 24: 937-45.

(228) Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart risk function from an italian population study. *Eur Heart J*. 2000; 21: 365-70.

(229) Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J et al. An adaptation of the Framingham coronary risk function to southern Europe Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health.* 2003; 57: 634-8. (262)

(230) Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodriguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc).* 2005; 124: 606-12.

(231) Regidor E, Gutierrez-Fisac JL, Calle ME, Otero A. Patron de mortalidad en España. 1998. *Med Clin (Bar).* 2002; 118: 13-5.

(232) Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.

(233) De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.

(234) Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud(PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina Familia y Comunitaria (semFYC). *Guía de Prevención Cardiovascular.* Madrid: Sersa, 1996.

(235) Alvarez Cosmea A. Las tablas de riesgo cardiovascular. Una revisión crítica. MEDIFAM Mar 2001; 11(3): 122-139.

(236) Elosua R, Belmonte E, Sentí M, Masiá R, Marrugat J. ¿ Debe diseñarse una estrategia específica de prevención primaria de la cardiopatía isquémica para los países mediterraneos de Europa?. Clin Invest Arterioesclerosis 2000; 12: 43-55.

(237) Robson J, Boomla K, Hart B, Feder G. Estimating cardiovascular risk for primary prevention: outstanding questions for primary care. BMJ, 2000; 320: 702-4.

(238) Grundy Scott M, Balady Gary J, Criqui Michael H, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka Loren F, et al. Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Guidance From Framingham. Circulation 1998; 97: 1876-87.

(239) Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An Updated coronary risk profile. A Statement for health professionals. Circulation 1991; 83: 356-62.

(240) Pintó Sala X. Dislipemias y riesgo cardiovascular. Bases para la práctica clínica. Barcelona: Ediciones Mayo, 1997.

(241) Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 1993; 269: 3015-23.

(242) V Informe (JNC) Joint National Committee. The fifth report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC-V). Arch Intern Med 1993; 153: 154-83.

(243) Wilson Peter WF, D'agostino R, Levy D, Belanger A, Silbershatz H, Kannel W. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor categories. Circulation 1998; 97: 1837-47.

(244) Kannel WB. Riesgo cardiovascular global en ancianos. Cardiovascular Risk Factors 2000; 9: 217-25.

(245) D'Agostino R, Russell H, Huse D, Ellison R, Silbershatz H, Wilson P, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: New Results from the Framingham Study. Am Heart J 2000; 139: 272-81.

(246) Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the second joint task force of the joint European Societies on coronary prevention. Eur Heart J 1998; 19: 1434-503.

(247) Velasco JA, Cosin J, Maroto JM, Muñoz J, Casasnovas JA, Plaza I, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en prevención cardiovascular y rehabilitación cardíaca. Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1095-120.

(248) Plaza Pérez I, Villar Álvarez F, Mata López P, Pérez, Jiménez F, Maiques Galán A, Casanovas Lenguas JA, et al. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. Rev Esp Cardiol 2000; 53: 815-37.

(249) Assman G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl A): 2-11.

(250) Wood D, Durrington P, Poulter N, Mcinnes G, Rees A, Wray R. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. Heart 1998; 80 (Suppl 2): 1-29.

(251) British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: Summary. BMJ 2000; 320: 705-8.

(252) Faergeman O. New British recommendations for prevention of coronary heart disease in clinical practice. Heart 1999; 81: 335.

(253) Pyörälä K, DeBacker G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur Heart J. 1994;10:1300-31.

(254) Alvarez Cosmea A, Diaz Gonzalez L, Lopez Fernandez V, Prieto Diaz MA, Suarez García S. Comparación de los modelos SCORE y Framingham en el calculo de alto riesgo cardiovascular para una

muestra de varones de 45 y 65 años de Asturias. Rev Esp Salud Pública 2005; 79:465-73

(255) Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. Rev Esp Cardiol 2003; 56: 253-61.

(256) Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al. Adaptación española de la guía europea de prevención cardiovascular. Rev Esp Salud Pública. 2004; 78:435-43.

(257) Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. Rev Esp Cardiol. 2007;60(5):476-85.

(258) Terrasa S, Buela G, Guenzelovich T, Sigal T, Lago IV, Rubinstein F. Actualización: Marcadores serológicos y clínicos en la predicción del riesgo cardiovascular ¿nuevos factores de riesgo?. Evidencia 2011;14: 12-17. www.evidencia.org.

(259) Ramos R, Marrugat J. Valoración del riesgo cardiovascular en la población. En: Alfonso del Río Ligorit, editor. Manual de cardiología preventiva. Madrid: SMC; 2005. p. 43-55.

(260) Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosua R, Carbayo JA, Gavrila D, Moral I, Tuomilehto J, Muñoz J, en nombre del grupo de estudio ERICE. La ecuación ERICE: la nueva ecuación

autóctona de riesgo cardiovascular para una población mediterránea envejecida y de bajo riesgo en España. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68(3): 205-215.

(261) Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al; Grupo Cooperativo ERICE. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1030-40.

(262) Gabriel-Sánchez R, Novella Arribas B, Alonso Arroyo M, Vega Quiroga S, López García I, Suárez Fernández C, et al. El proyecto EPICARDIAN: un estudio de cohortes sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovascular en ancianos españoles: consideraciones metodológicas y principales hallazgos demográficos. *Rev Esp Salud Publica*. 2004;78:243-55.

(263) Rodríguez Paños B, Sanchis C, García Gosálvez F, Divisón JA, Artigao LM, López Abril J, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y su asociación a otros factores de riesgo cardiovascular en la provincia de Albacete. Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA). *Aten Primaria*. 2000;25:166-71.

(264) ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care*, Vol 36, Supl 1: S11-S66.

(265) Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. Guia Europea sobre Prevencion de la Enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (2012). Rev Esp Card 2012; 65(10): 937. e1-e66.

(266) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J et al. Guia de Práctica Clínica de la ESH/ESC para el manejo de la HTA 2013. Hypertens Riesgo Vasc. 2013; 30(supl 3): 4-91.

(267) Artigao LM, Llavador JJ, Puras A, López Abril J, Rubio MM, Torres C et al. Evaluación y validación de los monitores OnromHem 705CP y Hem 706/711 para automedidas de presión arterial. Aten Primaria 2000; 25: 96-102),

(268) Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G et al. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart infarction. Atherosclerosis 1981; 38: 51-61.

(269) Coll E, Botey A, Alvarez L et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. Am J Kidney Dis 2000; 36: 29-34.

(270). Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di AE, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. JAMA 2009;302: 412-423.

(271) Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301:2331–2339.

(273) Pintó X, Vilaseca MA, Garcia Giralt N, Ferrer I, Pala M, Meco JF, et al. Homocysteine and the MTHFR 677C→T allele in premature coronary artery disease. Case control and family studies. *Eur J Clin Invest* 2001;31: 24–30.

(274) Kosmas I, Athanasios D, Dimitri P. Deterioro de la función renal en la arteriopatía periférica: un parámetro que no debe ser infravalorado. *An Cir Vasc* 2009; 23(5): 759-69.

(275) Feringa HH, Karagiannis SE, Chonchol M et al. Lower progression rate of end stage disease in patients with peripheral arterial disease using statins or angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1872-1879.

(276) Pasqualini L, Schillaci G, Pirro H et al. Renal dysfunction predicts long term mortality in patients with lower extremity arterial disease. *J Intern Med* 2007; 262: 668-677.

(277) Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension* 1989; 13(5 Suppl): 80-93.

(278) Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H et al. Renal function and intensive lowering of blood

pressure in the hypertensive subjects of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 218-22.

(279) Zanchetti A, Hanson L, Dahlöf B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R et al on behalf of the HOT Study Group. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. J Hypertens 2001; 9: 1149-1159.

(280) Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P. High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential Hypertension. Arch Intern Med 2001; 161: 886-891.

(281) Ruilope LM, Palmer C, De Leew P, Morris BJ, Castaigne A, Rosenthal T et al. Evaluation of different parameters of renal function as predictors of primary outcome in the INSIGHT study [resumen]. J Hypertens 2001; 19 (suppl 2): 223.

(282) Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril : the HOPE randomized trial. Ann Intern Med 2001; 134: 629-636.

(283) Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. Kidney Int 1999; 56: 2214-2219.

(284) Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2001; 161: 1207-1216.

(285) Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu C. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289: 3273-3277.

(286) O'Hare AM, Rodriguez RA, Brachetti O. Low ankle-brachial index associated with rise in creatinine level over time: results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1481-1485.

(287) Fabsitz RR, Sidaawy AN, Go O et al. Prevalence of peripheral arterial disease and associated risk factors in American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 330-338.

(288) Redon J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Fernandez-Perez C, Navarro J, Bonet A, González-Esteban J. On behalf of the investigators of the ERIC-HTA 2003 Study. Kidney function and cardiovascular disease in the hypertensive population: the ERIC-HTA study. *J Hypertens*. 2006; 663-669.

(289) Herrero P, Martín R, Fernández Vega F, Gorostidi M, Riesgo A, Vazquez J y Díez Ojea B en representación de los investigadores del estudio FRESHA. Función renal y riesgo cardiovascular en

pacientes con hipertensión arterial esencial. Estudio FRESHA. Nefrologia. 2006 28: 330-338.

(291) O'Hare AM, Bertenthal D, Shlipak MG et al. Impact of renal insufficiency on mortality in advanced lower extremity peripheral arterial disease. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 514-519.

(292) Robles NR, Felix FJ, Fernandez-Berges D, Perez-Castán JF, Zaro MJ, Lozano L, Alvarez-Palacios P, Garcia-Trigo A, Tejero V, Morcillo Y, Hidalgo A. A cross sectional survey of the prevalence of reduced estimated glomerular filtration rate, albuminuria and cardiovascular risk in a native spanish population. J Nephrol 2013; 26: 675-682.

(293) Robles NR, Felix FJ, Fernandez-Berges D, Lozano L, Miranda I, Macias JF. The H.U.G.E formula (hematocrit, urea, sex) for screening chronic kidney disease (CKD) in an age-stratified general population. J Nutrition Health Aging. 2015; 19: 688-692.

(294) Schlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB et al: Cystatin-C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. N Engl J Med 2005; 352: 2049-2060.

(295) Fried LF, Katz R, Sarnak MJ, Schlipak MG, Chaves PH, Jenny NS et al. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3728-3735.

(296) Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM et al. Cystatin-C Concentration as a Risk Factor for Heart Failure in Older Adults. *Ann Intern Med* 2005; 142: 497-505.

(297) Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen CO et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic Kidney disease. *Ann Intern Med*. 2006; 145: 237-246.

(298) Seliger SL, Longstreth WT Jr, Katz R, Manolio T, Fried LF, Shlipak M et al. Cystatin C and subclinical brain infarction. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 3721-3727.

(299) O'Hare AM, Newman AB, Katz R, Fried LF, Stehman-Breen CO, Seliger SL et al. Cystatin C and incident peripheral arterial disease events in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2666-2670.

(300) Sarnak MJ, Stehman-Breen C, Psaty BM et al. Cystatin-C and inflammatory markers in the ambulatory elderly. *Am J Med*. 2005; 118: 1416.

(301) Peralta CA, Whooley Ma, Ix JH, Shlipak MG. Kidney function and systolic blood pressure new insights from cystatin C: data from the Hearth and Soul Study. *Am J Hypertens*. 2006; 19: 939-946.

(302) Ozmen B, Ozmen D, Turgan N, Habif S, Mutaf I, Bayindir O. Association between homocysteinemia and renal function in patients with type diabetes mellitus. *Ann Clin Lab Sci* 2002; 32: 279-286.

(303) Wilcken DE, Wang J, Sim AS, Green K, Wilcken B. Asymmetric dimethylarginine in homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: relevance of renal function. *J Inher Metab Dis.* 2006; 29: 30-37.

(304) Abdella N, Mojiminiyi OA. Homocysteine and endogenous markers of renal function in type 2 diabetic patients without coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50: 177-185.

(305) Bostom AG, Bausserman L, Jacques PF, Liaugaudas G, Selhub J, Rosenberg IH. Cystatin C as a Determinant of Fasting Plasma Total Homocysteine Levels in Coronary Artery Disease Patients With Normal Serum Creatinine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 2241-2244.

(306) Shlipak MG, Wassel Fyr CL, Chertow GM, Harris TB, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, Satterfield S, Cummings SR, Newman AB, Fried LF: Cystatin C and mortality risk in the elderly: the health, aging and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 254-261.

ANEXOS

ANEXO I



Hospital Infanta Cristina
Complejo Hospitalario
Universitario de Badajoz

GOBIERNO DE EXTREMADURA
Consejería de Salud y Política Social

Don/ña

.....

con nº Historia Clínica y domiciliado en

DECLARO haber sido informado/a sobre mi participación en el estudio clínico denominado **VALOR PREDICTIVO DE LOS NIVELES DE LIPOPROTEINA A EN PACIENTES PORTADORES DE ARTERIOPATIA PERIFERICA,**

AUTORIZANDO a la utilización de los datos recogidos en el presente estudio con fines estrictamente científicos, y según la Ley de protección de datos siendo asegurado su tratamiento confidencial.

18002604

En Badajoz a de de

FIRMA DEL PACIENTE

FIRMA DEL MÉDICO

Carretera de Portugal, s/n

06080 BADAJOZ

Teléfono 924 21 81 00

<http://www.areasaludbadajoz.com>



ANEXO II



Hospital Infanta Cristina
Complejo Hospitalario
Universitario de Badajoz

GOBIERNO DE EXTREMADURA
Consejería de Salud y Política Social

La enfermedad arterial periférica es un proceso importante debido a la limitación que supone para el desempeño de una vida normal y sobre todo porque en numerosas ocasiones precede a otras enfermedades arteriales a nivel de corazón y cerebro, con resultados muy graves. Desde diversas especialidades médicas estamos estudiando el problema con vistas a poder encontrar nuevas pautas en el diagnóstico, que nos permitan aplicar medidas preventivas para que esta enfermedad no evolucione a estadios graves. Así mismo en el mejor conocimiento se encuentra la clave de un tratamiento más eficaz y seguro.

El Servicio de Cirugía Vasculardel Hospital Infanta Cristina de Badajoz va a llevar a cabo un estudio sobre la enfermedad arterial en las piernas. El título del mencionado estudio es " VALOR PREDICTIVO DE LOS NIVELES DE LIPOPROTEINA A EN LOS PACIENTES PORTADORES DE UNA ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA" y será llevado a cabo por la Dra Paloma Laguna Pardo.

Le pedimos su participación en el estudio donde además de una exploración física y ecografica solicitaremos una analítica de sangre. Seguiremos una pauta similar a la de la Consulta Externa a la que usted asiste de manera periódica.

Los datos obtenidos tendrán un carácter confidencial y únicamente serán utilizados para el desarrollo del presente estudio

14002604



ANEXO III



Gerencia de las Áreas
de Salud de Badajoz y
Llerena-Zafra

GOBIERNO DE EXTREMADURA
Consejería de Salud y Política Social

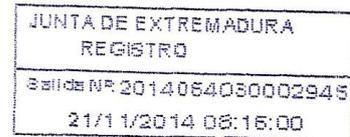
FECHA: 18 de Noviembre de 2014

DE: DIRECCIÓN MÉDICA ÁREAS BADAJOZ, LLERENA-ZAFRA

A: D^a PALOMA LAGUNA PARDO. MÉDICO ADJUNTO CIRUGÍA VASCULAR

NR NBG/tl

ASUNTO: AUTORIZACIÓN



18002909

En contestación a su escrito de fecha 13 de Noviembre de 2014 , solicitando autorización de apertura de consulta médica por la tarde, con el objeto de llevar a cabo trabajo de Tesis Doctoral, le comunico que por parte de esta Dirección Médica Badajoz, Llerena-Zafra no hay ningún inconveniente.

Un saludo,

EL DIRECTOR MÉDICO

Nicolás Bureo Gutiérrez

Nicolás Bureo Gutiérrez
Director Médico de las Áreas de Badajoz, Llerena-Zafra

ANEXO IV



Hospital Infanta Cristina
Complejo Hospitalario
Universitario de Badajoz

JUNTA DE EXTREMADURA
Consejería de Salud y Política Social

D. JULIO BENITEZ RODRIGUEZ, SECRETARIO DEL COMITÉ ÉTICO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO
“INFANTA CRISTINA”

CERTIFICA QUE:

Este Comité ha analizado la solicitud del Proyecto de Tesis: Valor predictivo de los niveles de lipoproteína A en pacientes portadores de una arteriopatía periférica.
Doctorando: Dra. V. Paloma Laguna Pardo

Y mediante este documento expresa que este proyecto se ajusta a las normas éticas esenciales utilizadas como referencia en este ámbito y ha decidido por unanimidad expresar la idoneidad científica del proyecto así como su apoyo al mismo.

Lo que Certifico para su conocimiento y efectos en Badajoz a veintinueve de octubre de dos mil catorce.

18002604

ANEXO V



**VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN,
TRANSFERENCIA E INNOVACIÓN**

Campus Universitario
Avda de Elvas s/nº
06071 BADAJOZ

Tel.: 924 28 93 05
Fax: 924 27 29 83

NºRegistro: 08//2015

**D^a M^a ANGELES TORMO GARCIA, SECRETARIA DE LA COMISION DE
BIOÉTICA Y BIOSEGURIDAD DE LA UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA.**

INFORMA: Que una vez evaluada por este Comité la solicitud de Proyecto de Tesis Doctoral, titulado “Valo predictivo de los niveles de lipoproteína A en pacientes portadores de una arteriopatía periférica“ cuyo investigador responsable es D/D^a Valentina Paloma Laguna Pardo, ha decidido por unanimidad valorar positivamente el precitado proyecto por considerar que se ajusta a las normas éticas esenciales cumpliendo con la normativa vigente al efecto.

Y para que conste y surta los efectos oportunos firmo el presente informe en Badajoz a 4 de marzo de 2015..



VºBº

Fdo.: Fernando Henao
Presidente por delegación de
la Comisión de Bioética y
Bioseguridad.

TABLAS

- Tabla 1 Estratificación clínica de la Enfermedad arterial periférica.
- Tabla 2 Topografía lesional por grupos musculares sintomáticos.
- Tabla 3 Cuestionario de Edimburgo.
- Tabla 4 Ecuaciones para estimar el filtrado glomerular
- Tabla 5 actores de riesgo clásicos.
- Tabla 6 Factores de riesgo emergentes.
- Tabla 7 Causas que alteran niveles de homocisteína.
- Tabla 8 Marcadores inflamatorios.
- Tabla 9 Polimorfismos genéticos aterogénicos.
- Tabla 10 Estudio VALCAR.
- Tabla 11 Tabla de riesgo Framingham clásica.
- Tabla 12 Tabla de riesgo Framingham por categorías (Wilson)
- Tabla 13 Tabla de riesgo Framingham por categorías (Grundy)
- Tabla 14 Nuevas tablas Framingham hombres (D´Agostino).
- Tabla 15 Nuevas tablas Framingham mujeres (D´Agostino).
- Tabla 16 Tabla de riesgo Sociedades Europeas.
- Tabla 17 Tabla de riesgo Sociedad Británica.
- Tabla 18 Tabla SCORE calibrada para España.
- Tabla 19 Diferentes ecuaciones de riesgo disponibles en España.
- Tabla 20 Ecuación ERICE en hombres sin tratamiento antihipertensivo
- Tabla 21 Ecuación ERICE en hombres con tratamiento antihipertensivo
- Tabla 22 Ecuación ERICE en mujeres.

Tabla 23	Datos demográficos del estudio.
Tabla 24	Prevalencia de factores de riesgo clásicos en la muestra.
Tabla 25	Prevalencia sectores arteriales afectados
Tabla 26	Rango de valores de normalidad de las determinaciones analíticas.
Tabla 27	Valores de grosor medio intimal estudio Grau et al para la población española.
Tabla 28-32	Pruebas de hipótesis.
Tabla 33	Distribución del perfil lipídico de la muestra.
Tabla 34	Prevalencia de tratamiento con tipos de estatina
Tabla 35	Prevalencia de factores de riesgo emergentes en la muestra.
Tabla 36	Correlación parámetros de función renal con GIM.
Tabla 37	Tabla de regresión logística multinomial.
Tabla 38	Resultados prevalencia de hiperfibrinogenemia.
Tabla 39	Resultados prevalencia de alteraciones de PCR
Tabla 40	Resultados prevalencia de aumento del Dímero D

FIGURAS

- Figura 1 Tipos de factores de riesgo.
- Figura 2 Metabolismo de la homocisteína.
- Figura 3 Estructura de la Lp(a).
- Figura 4 Kringles comunes plasminógeno y Lp(a)
- Figura 5 Proteasa región C-terminal plasminógeno y Lp(a).
- Figura 6 Potencial aterogénico de la Lp(a).
- Figura 7 Potencial trombogénico de la Lp(a).
- Figura 8 Efecto fibrinolítico de la Lp(a).
- Figura 9 Marcadores inflamatorios.
- Figura 10 Áreas de Salud de la Comunidad Autónoma de Extremadura.
- Figura 11 Pacientes del estudio.
- Figura 12 Distribución por sexo.
- Figura 13 Procedencia de los pacientes según área de salud.
- Figura 14 Estadios clínicos de la muestra
- Figura 15 Distribución de sectores arteriales de la población.
- Figura 16 Correlación Lp(a) con ITB.
- Figura 17 Correlación Lp(a) y situación clínica.
- Figura 18 Correlación homocisteína y situación clínica.
- Figura 19 Distribución de tipos de estatina en la muestra
- Figura 20 Correlación cistatina con situación clínica
- Figura 21 Correlación prevalencia Lp(a) con GIM.

