

ORIGINAL

Importancia pronóstica de la enfermedad arterial periférica diagnosticada mediante el índice tobillo-brazo en población general española



Francisco J. Félix-Redondo^{a,f,*}, Isaac Subirana^b, José Miguel Baena-Diez^{b,c},
Rafel Ramos^d, Bárbara Cancho^e, Daniel Fernández-Bergés^f y Nicolás Roberto Robles^e

^a C.S. Villanueva Norte, Servicio Extremeño de Salud. Villanueva de la Serena, Badajoz, España

^b Grupo de Investigación de Epidemiología Cardiovascular y Genética, IMIM, Barcelona, España

^c C.S. La Marina, Instituto Catalán de la Salud, Barcelona, España

^d Grupo de Investigación en Salud Vascular (ISV-Girona), Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, España

^e Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz, España

^f Unidad de Investigación, Área de Salud Don Benito – Villanueva de la Serena, Servicio Extremeño de Salud, Fundesalud, Villanueva de la Serena, Badajoz, España

Recibido el 5 de noviembre de 2019; aceptado el 2 de marzo de 2020

Disponible en Internet el 3 de junio de 2020

PALABRAS CLAVE

Enfermedad cardiovascular;
Enfermedad arterial periférica;
Índice tobillo brazo;
Índice de reclasificación neta;
Epidemiología;
Estudios de cohortes;
Medición del riesgo

Resumen

Objetivo: Determinar el valor pronóstico de tener un índice tobillo-brazo (ITB) bajo para padecer distintas enfermedades cardiovasculares y si mejora la capacidad predictiva de las principales funciones de riesgo cardiovascular.

Diseño: Estudio de cohorte poblacional.

Emplazamiento: Área sanitaria Don Benito-Villanueva de la Serena (Badajoz). España.

Participantes: Se seleccionaron 2.833 sujetos representativos de los residentes, entre 25 y 79 años.

Mediciones: Se midió el ITB en la inclusión y se registró el primer episodio de cardiopatía isquémica o ictus, la mortalidad cardiovascular y total en siete años de seguimiento. Se calcularon los *hazard ratio* (HR), ajustados por factores de riesgo cardiovascular, para el ITB bajo (< 0,9). Se determinaron los índices de reclasificación neta por categorías, clínica y continua para las funciones REGICOR, FRESCO cardiopatía isquémica, FRESCO enfermedad cardiovascular y SCORE.

Abreviaturas: AP, atención primaria; EAP, enfermedad arterial periférica; ECV, enfermedad cardiovascular; FRESCO, función de riesgo española de acontecimientos coronarios y otros; ITB, índice tobillo brazo; IRN, índice de recalificación neta; REGICOR, REGistre Gironí del COR; SCORE, systematic CORonary risk estimation.

* Autor para correspondencia.

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

<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.03.005>

0212-6567/© 2020 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Cardiovascular diseases;
Epidemiology;
Peripheral arterial disease;
Ankle brachial index;
Cohort studies;
Net reclassification index;
Risk assessment

Resultados: Se analizaron 2.665 sujetos tras excluir las personas con antecedentes cardiovasculares y las pérdidas. El ITB bajo se asoció con un mayor riesgo, alcanzando una HR (IC 95%) de 6,45 (3,00 – 13,86), 2,60 (1,15 – 5,91), 3,43 (1,39 – 8,44), 2,21 (1,27 – 3,86) para ictus, cardiopatía isquémica, mortalidad cardiovascular y total, respectivamente. La inclusión del ITB mejoró el índice de reclasificación (IC 95%) en el riesgo intermedio según FRESCO cardiovascular en un 24,1% (10,1 – 38,2).

Conclusiones: El ITB bajo está asociado con un incremento importante del riesgo de ictus, cardiopatía isquémica, mortalidad cardiovascular y total en nuestro medio. La inclusión del ITB mejoró la reclasificación de las personas con riesgo intermedio, según FRESCO cardiovascular, por lo que estaría justificada su utilización en esa categoría de riesgo.

© 2020 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Prognostic importance of diagnosticated peripheral arterial disease through the ankle brachial index in spanish general population

Abstract

Objective: The objectives have been to determine the prognostic value of having a low ankle-brachial index (ABI) for different cardiovascular diseases and whether it improves the predictive capacity of the main cardiovascular risk scores proposed for Spain.

Design: Population-based cohort study

Location: A health area of the province of Badajoz (Spain)

Participants: 2,833 subjects, representative of residents, between 25 and 79 years old,

Measurements: The ABI was measured at baseline and the first episode of ischemic heart disease or stroke, cardiovascular and total mortality, was recorded during 7 years of follow-up. The hazard ratio (HR) adjusted for cardiovascular risk factors and net reclassification index (NRI) by category, clinical and continuous for the risk functions REGICOR, FRESCO coronary heart disease, FRESCO cardiovascular disease and SCORE, were calculated.

Results: 2,665 subjects were analysed after excluding people with cardiovascular history and loss of follow-up. Low ABI was associated with adjusted HR (95% CI): 6.45 (3.00 - 13.86), 2.60 (1.15 - 5.91), 3.43 (1.39 - 8.44), 2.21 (1.27 - 3.86) for stroke, ischemic heart disease, cardiovascular mortality and total mortality respectively. The ABI improved the NRI (95% CI) in the intermediate risk category according to FRESCO cardiovascular equation by 24.1% (10.1 - 38.2).

Conclusions: Low ABI is associated with a significant increase in the risk of stroke, ischemic heart disease, cardiovascular mortality and total mortality in our population. The inclusion of ABI improved the reclassification of people at intermediate risk, according to FRESCO cardiovascular, so its use in that risk category would be justified.

© 2020 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad arterial periférica (EAP) comprende un conjunto de síndromes que afectan a las arterias, exceptuando coronarias y aorta, caracterizados por la estenosis de causa mayoritariamente aterosclerótica¹. Afecta más frecuentemente a las arterias de las extremidades inferiores, si bien de forma asintomática en la mayoría de las ocasiones, haciendo que el término EAP haya quedado relegado para esta localización. En España la presentan alrededor de 750.000 hombres y 1.000.000 de mujeres², de acuerdo con los estudios más recientes que dan una prevalencia entre el 3,7 y el 7,5% en población general adulta³⁻⁶.

El Índice Tobillo-Brazo (ITB) es un procedimiento diagnóstico para la EAP, donde cifras inferiores a 0,9 traducen, con una alta sensibilidad y especificidad, una estenosis superior al 50% entre la aorta y las arterias distales de las piernas⁷. También es un marcador de riesgo para sufrir cardiopatía isquémica y mortalidad por cualquier causa,

una vez ajustado por los factores de riesgo cardiovascular clásicos⁸ e incluso por otros marcadores de enfermedad cardiovascular asintomática⁹. Estudios españoles también han corroborado esta asociación con la cardiopatía isquémica y la mortalidad¹⁰⁻¹².

Esta cualidad pronóstica, unida a su amplia disponibilidad y buena aceptación por la población, ha hecho plantear su utilidad como método de cribado para identificar pacientes con alto riesgo cardiovascular o para mejorar la capacidad predictiva de las funciones de riesgo, tomando en cuenta la escasa sensibilidad de estas^{1,13}, como comprobamos en esta misma cohorte¹⁴. En este sentido el ITB se ha mostrado con capacidad para reclasificar el riesgo de cardiopatía isquémica estimado por la función de Framingham en población norteamericana⁸ y aunque débilmente también en la población española con la versión adaptada para España por REGICOR¹⁵⁻¹⁶. A pesar de estas evidencias no se considera que deba recomendarse su uso de forma generalizada^{1,13}, como defiende un reciente informe¹⁷, aconsejando la realización de más estudios.

El presente trabajo se ha desarrollado en una comunidad que presenta una incidencia de morbimortalidad cardiovascular más elevada que la media nacional desde hace décadas¹⁸, desconociendo si el ITB pudiera proporcionar información complementaria como marcador de riesgo de otras formas clínicas de enfermedad cardiovascular (ECV), distintas de la cardiopatía isquémica, sobre las que hay resultados contradictorios o para mejorar la capacidad predictiva de otras funciones de riesgo propuestas para España, como FRESCO y SCORE¹⁹, que abordan la predicción de las ECV de forma más global.

Los objetivos de este estudio son determinar si el ITB bajo está asociado de forma independiente a un mayor riesgo de padecer otras formas de ECV, además de la cardiopatía isquémica y si mejora la capacidad predictiva de las principales funciones de riesgo cardiovascular propuestas para su uso en España, mediante los resultados obtenidos en el seguimiento de una cohorte de población general.

Métodos

Las características de la cohorte²⁰ y del seguimiento²¹ han sido anteriormente publicadas. Brevemente se seleccionó y estudió una muestra representativa de la población general, entre 25 y 79 años, residentes en el Área Sanitaria de Don Benito –Villanueva de la Serena, Badajoz, España. La tasa de participación fue del 80,5% y el seguimiento medio de 6,9 años, desde noviembre de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2015.

Variable independiente y covariables

El ITB fue medido en el momento de la inclusión, por dos enfermeras entrenadas, mediante doppler (HADECO® Minidop ES 8 Mhz) y los resultados enviados a los participantes, así como a su médico de familia cuando se nos dio autorización para ello. El método de medición y registro ha sido anteriormente publicado⁶. Se consideró como enfermedad arterial periférica tener un ITB menor de 0,9 (ITB bajo) y el resto se clasificó en alguna de las siguientes categorías atendiendo al distinto riesgo cardiovascular que confieren: ITB normal o de referencia (1,00 – 1,40), ITB intermedio (0,90 – 0,99) e ITB alto (> 1,40)^{1,8,13}.

Se recogieron también antecedentes de enfermedad cardiovascular, actividad física en el tiempo libre y en el hogar, presencia de factores de riesgo cardiovascular y si recibían tratamiento farmacológico para su control. Además, se realizaron mediciones estandarizadas del peso, talla, presión arterial, glucemia, hemoglobina glucosilada, colesterol (total, HDL y LDL por el método directo)⁶.

Se definieron los antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia aterogénica y diabetes como estar en tratamiento farmacológico para cualquiera de estas condiciones o bien presentar cifras de presión arterial $\geq 140/90$ mmHg, un índice de aterogenicidad (colesterol total / colesterol HDL) > 5 (hombres) o de 4,5 (mujeres) y una glucemia en plasma venoso basal ≥ 126 mg/dL o una hemoglobina glucosilada $\geq 6,5\%$, respectivamente. La actividad física se midió en forma de gasto energético semanal. Este se calculó según el número de equivalentes metabólicos (MET: número de veces que cada tipo de actividad física supera la tasa metabólica

basal) por el tiempo de ejercicio en minutos. Se consideró como actividad física de riesgo a la persona que tenía un gasto energético, en el tiempo libre y en las labores del hogar, menor a 500 MET/min/semana²².

Variables dependientes

Se consideraron como variables dependientes de interés, el primer evento de cualquiera de las siguientes entidades:

Cardiopatía isquémica: Incluyó el infarto agudo de miocardio, fatales o no y la angina de pecho.

Ictus: Incluyeron tanto los isquémicos como hemorrágicos (intracerebrales y subaracnoideos) y las presentaciones clínicas mortales, con secuelas mayores y con secuelas menores o transitorios.

Mortalidad cardiovascular: Muerte por alguna de las anteriores junto a las definidas por insuficiencia cardíaca, arritmias, enfermedad hipertensiva, de las arterias, fenómenos isquémicos en otros órganos y complicaciones de procedimientos vasculares.

Mortalidad por cualquier causa: Todos los eventos se obtuvieron mediante la búsqueda sistemática en las bases de datos asistenciales del Servicio Extremeño de Salud, una encuesta de salud cardiovascular individual y los datos de mortalidad por causas del Instituto Nacional de Estadística. Todos los casos declarados por los participantes fueron comprobados en la historia clínica digital o se solicitó informe médico que lo certificara²¹.

Funciones de riesgo

Las funciones de riesgo seleccionadas fueron aquellas recomendadas para España¹⁹ validadas y cuyo rendimiento había sido comprobado anteriormente en nuestra cohorte¹⁴. Para cardiopatía isquémica: Framingham calibrada por REGICOR²³ y FRESCO para esta enfermedad, en su versión larga (FRESCO CI)²⁴. Para morbimortalidad cardiovascular: FRESCO para riesgo combinado de cardiopatía isquémica e ictus (FRESCO ECV), en su versión larga²⁴. Para mortalidad cardiovascular: SCORE para países de bajo riesgo²⁵ más la versión SCORE OP para personas con edad mayor de 64 años²⁶. Las categorías de riesgo fueron definidas según los puntos de corte propuestos para REGICOR²⁷: bajo <5%, moderado 5-9% y alto-muy alto $\geq 10\%$ tanto para esta función como para FRESCO en sus dos versiones, y para SCORE^{24,25}: riesgo bajo <1%, moderado 1-4%, alto ≥ 5 , ajustados a un seguimiento de siete años en vez de 10¹⁴.

Análisis

Las variables cuantitativas se describen por la media y desviación estándar o la mediana y el rango intercuartil, según la normalidad de la distribución evaluada mediante gráfico Q-Q. Las cualitativas se describen mediante la frecuencia absoluta y relativa. Para estudiar las diferencias entre medias se utilizaron las pruebas *t* de Student y la prueba ANOVA. Para el caso de la glucemia se utilizaron las pruebas no paramétricas de U de Mann Whitney y Kruskal-Wallis. Para estudiar las diferencias entre proporciones la prueba de χ^2 y la *p* de tendencias. Se elaboraron curvas de

supervivencia de Kaplan-Meier, de las distintas categorías de riesgo de ITB, para cada una de las variables resultados, junto a la prueba Log Rank. Se calcularon las correspondientes tasas de incidencia con sus IC 95% según estas mismas categorías. Mediante la regresión de Cox, se determinaron los *hazard ratios* (HR), crudos y con distintos niveles de ajuste, para presentar cualquiera de los eventos estudiados por tener un ITB < 0,9 con respecto a la categoría considerada de referencia para el riesgo (ITB 1,0 – 1,4).

Para cuantificar el grado de mejora en la predicción de las distintas funciones de riesgo con la inclusión de los resultados del ITB existen distintas pruebas²⁸. Se utilizó la diferencia en la capacidad de discriminación entre ambos modelos, con el estadístico C de Harrell²⁹ y el índice de reclasificación neta (IRN)³⁰. Este último tiene dos versiones para categorías de riesgo y una para el riesgo absoluto. En el primer caso se determina la diferencia entre la proporción de personas que acercaron su categoría de riesgo estimado al observado menos la proporción de personas que lo vieron alejados, con el nuevo modelo que incluía el ITB; la **reclasificación por categorías global** estudia las diferencias en todas las categorías de riesgo y la **reclasificación clínica** solo en la categoría intermedia. En el segundo caso, la **reclasificación continua** estudia la proporción de personas que mejoran el riesgo absoluto estimado, con el nuevo modelo que incluye el ITB, comparado con el riesgo observado. Todos los análisis fueron realizados con IBM SPSS Statistic 20 y R Statistic 3.6.1.

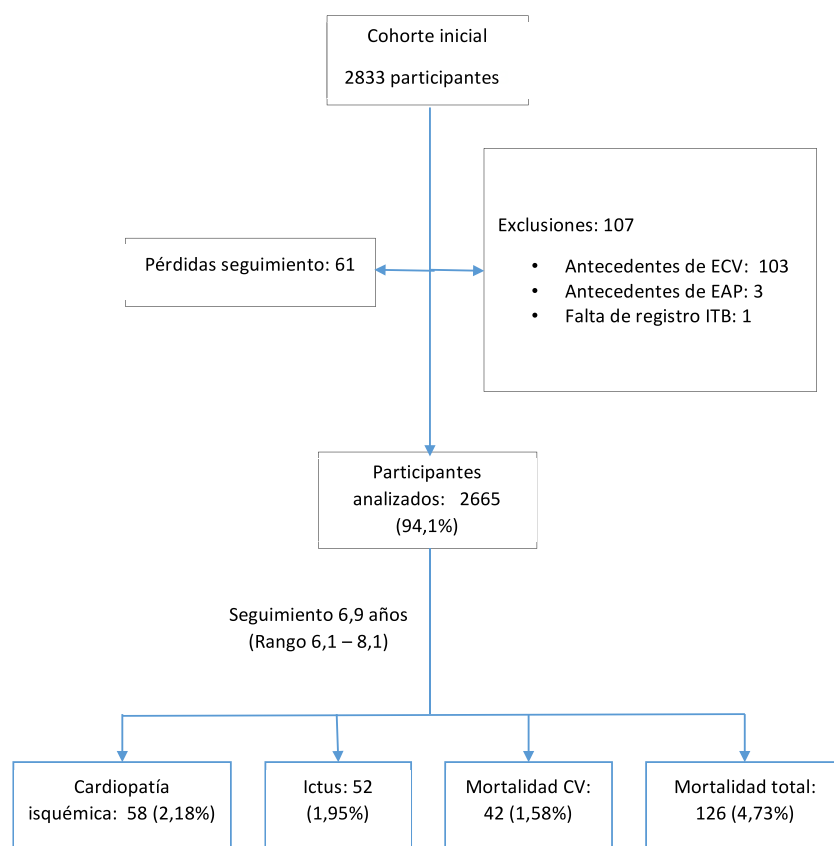
brotes inferiores), ECV: Enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica o ictus), CV: Cardiovascular, ITB: Índice tobillo-brazo.

Resultados

De los 2.833 participantes que constituían la cohorte inicial se analizaron 2.665 (94,1%), según las exclusiones y pérdidas que figuran en el **Esquema del estudio**.

Las personas con un ITB bajo (2,9%), fueron de mayor edad ($p < 0,001$), más frecuentemente de sexo masculino ($p = 0,049$) y con mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular ($p < 0,05$) que los que tuvieron el ITB normal, excepto para el tabaquismo activo. Las que tuvieron un ITB intermedio (0,90 – 0,99) presentaron una edad ($p < 0,001$) y prevalencia de hipertensión arterial, dislipemia y diabetes ($p < 0,005$) intermedia entre las categorías anteriores (tabla 1). El ITB alto (> 1,4) tuvo escasa representación en la cohorte para un análisis pormenorizado.

El ITB normal tuvo la menor incidencia de todas las variables de resultados, mientras que el ITB intermedio se situó entre el ITB normal y bajo, excepto para la cardiopatía isquémica, que tuvo un riesgo similar a la ITB normal (tabla 2). El ITB bajo presentó las incidencias más elevadas en las cuatro variables de resultados consideradas calculadas mediante curvas de supervivencias de Kaplan-Meier ($\log \text{rank} < 0,001$) (fig. 1).



Esquema general del estudio. EAP: Enfermedad arterial periférica (Revascularización arterial o amputación de miem-

Tabla 1 Características clínicas por categorías de ITB

Tipos de variables	Categorías de riesgo ITB (N: 2.665)							
	ITB $\geq 1,4$ N: 34 (1,3%)		ITB: 1,00 - 1,39 N: 2.036 (76,4%)		ITB: 0,90 - 0,99 N: 517 (19,4%)		ITB: < 0,90 N: 78 (2,9%)	
Variables cuantitativas	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Edad ^a	49,4	15,6	48,7	13,8	55,7	14,8	64,8	14,1
IMC ^a	26,7	5,5	28,0	5,1	30,2	5,4	30,9	7,3
Per. abdominal ^a	89,9	13,8	95,7	13,1	102,1	12,7	104,6	16,9
PAS ^a	116,9	21,2	123,3	20,5	135,9	22,5	141,1	24,1
PAD ^a	71,5	11,9	75,7	10,7	79,2	10,5	77,1	10,8
PP ^a	45,4	14,1	47,6	15,1	56,7	18,8	63,9	22,7
Colesterol total ^a	202,1	31,6	207,1	37,5	214,8	38,6	216	45,3
LDL directo ^b	117,6	27,8	120,9	31,6	124,8	31,0	127,7	37,6
HDL	62,5	11,1	56,7	14,1	57,3	15,4	54,6	14,3
Colesterol total /HDL ^a	3,32	0,69	3,86	1,15	3,99	1,22	4,21	1,37
Glucemia ^c : Me (RI)	95	16	97	16	101	19	104	42
HbA1c % ^a	5,02	0,62	5,10	0,73	5,29	0,86	5,83	1,40
Variables cualitativas	n	%	n	%	n	%	n	%
Sexo Masculino ^d	8	23,5	918	45,1	237	45,8	44	56,4
Edad ≥ 50 años ^d	15	44,1	898	44,1	323	65,2	62	79,5
IMC ≥ 30 ^d	10	29,4	613	30,1	243	47,0	39	50,0
Per. Abd. Pat. ^d	13	38,2	977	48,0	336	65,0	47	60,3
Fumador activo	9	26,5	677	33,3	145	28,0	23	29,5
Antec. Tabaquismo ^d	21	61,8	1104	54,2	244	47,2	47	60,3
HTA ^d	10	29,4	617	30,3	274	53,0	52	66,7
Dislipemia ^d	4	11,8	578	28,4	203	39,3	47	60,3
DM ^d	5	14,7	191	9,4	78	15,1	25	32,1

Dislipemia: Dislipémicos por índice aterógeno (Colesterol total/ HDL) > 5 (hombres) y $> 4,5$ (mujeres) o en tratamiento con hipolipemiantes, DM: Diabéticos por cifras de glucemia ≥ 126 mg/dl, HbA1c $\geq 6,5\%$ o en tratamiento con antidiabéticos incluido insulinas, IMC: Índice de masa corporal, Me: Mediana, HTA: Hipertensos por cifras de PA $\geq 140/90$ mm de Hg o en tratamiento con antihipertensivos, Per. Abd. Pat.: Perímetro abdominal patológico (> 102 cm en hombres, > 88 cm en mujeres), PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica, PP: Presión de pulso, RI: Rango intercuartil.

^a $p < 0,001$ para ANOVA intergrupos.

^b $p < 0,05$ para ANOVA intergrupos.

^c $p < 0,001$ para la Prueba de Kruskal-Wallis.

^d $p < 0,05$ para la prueba de tendencia.

Tener un ITB bajo, con respecto al de referencia, conllevó un aumento del riesgo de sufrir ictus, cardiopatía isquémica, morbilidad cardiovascular global o mortalidad por cualquier causa, de forma independiente de otros factores de riesgo como edad, sexo, factores de riesgo clásicos y actividad física (tabla 3). La magnitud de incremento

del riesgo fue mayor para el ictus, sextuplicándolo, seguido de la mortalidad cardiovascular, de casi tres veces y medio.

Añadir el ITB no mejoró la discriminación (índice C) de las distintas funciones de riesgo (tabla 4). Tampoco llegó hacerlo el IRN por categorías global, pero sí en la categoría de riesgo intermedio (IRN clínico) con la función FRESCO ECV

Tabla 2 Incidencia de eventos por categorías de ITB

Eventos / 10,000 personas-año	Categorías de riesgo ITB							
	ITB $\geq 1,4$		ITB: 1,00 - 1,39		ITB: 0,90 - 0,99		ITB < 0,90	
	Inc	IC 95%	Inc	IC 95%	Inc	IC 95%	Inc	IC 95%
Card. isquémica	0	-	28,7	21,1 - 39,1	28,6	15,5 - 52,5	197,5	100,4 - 384,9
Ictus	46,2	8,2 - 257,0	14,4	9,3 - 22,2	48,5	30,3 - 77,6	345,9	207,2 - 572,2
Mortalidad CV	0	0 - 141,6	10,7	6,5 - 17,6	44,8	27,6 - 72,7	235,7	132,1 - 417,1
Mortalidad total	45,4	8,0 - 252,9	42,7	33,2 - 54,9	123,2	91,9 - 165,0	450	296,2 - 678,1

Card. Isquémica: Angina de pecho e infarto agudo de miocardio, CV: Cardiovascular, Inc: Incidencia.

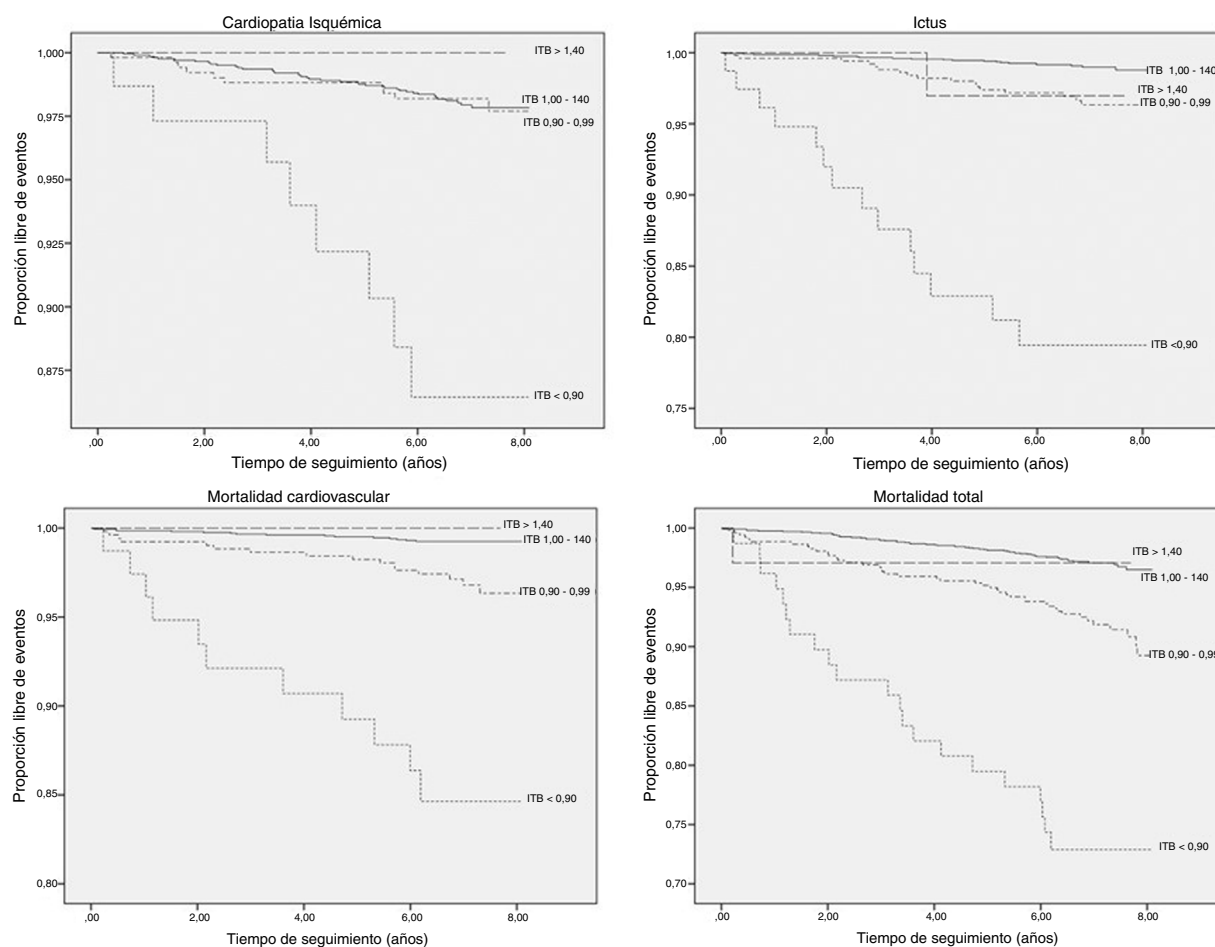


Figura 1 Curvas de supervivencia de K-M por categorías de ITB para cada una de las variables resultados.

Tabla 3 Riesgo asociado a ITB < 0,9 versus ITB 1,0 – 1,40. *Hazard ratios* calculados mediante regresión de Cox cruda y con distintos niveles de ajuste

Evento	Cardiopatía Isquémica		Ictus		Mortalidad CV		Mortalidad Total	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%
Cruda	7,249	3,388 - 15,511	23,877	12,034 - 47,377	22,023	10,107 - 47,988	10,726	6,523 - 17,637
Ajuste 1	3,299	1,477 - 7,368	8,41	3,976 - 17,787	4,922	2,116 - 11,449	2,633	1,550 - 4,471
Ajuste 2	2,601	1,145 - 5,905	6,452	3,003 - 13,862	3,430	1,394 - 8,437	2,209	1,266 - 3,855

Ajuste 1: Edad y sexo.

Ajuste 2: Edad, sexo, tabaquismo activo, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia aterogénica, escasa actividad física (definiciones en el texto).

que reclasificó favorablemente con su inclusión un 24,1% de los participantes. El IRN continuo mejoró la estimación del riesgo absoluto de las funciones FRESKO CI, SCORE y FRESKO ECV en un 25,1, 56,6 y 40,6%, respectivamente (tabla 3).

Discusión

En este manuscrito presentamos cómo un ITB bajo (< 0,90) es un marcador de riesgo independiente y de una magnitud importante para el ictus, además para la cardiopatía isquémica y la mortalidad cardiovascular y total. También se

presenta cómo el ITB mejora la capacidad predictiva de las funciones FRESKO y SCORE y reclasifica favorablemente una proporción importante de personas con riesgo intermedio, según FRESKO ECV.

ITB como biomarcador de riesgo cardiovascular

Desde que Criqui et al. en 1985³¹ comunicaran por primera vez la asociación entre un ITB bajo y la mortalidad total, han sido numerosos los trabajos que han encontrado un mayor riesgo ajustado para presentar cardiopatía isquémica, mortalidad cardiovascular y total, aunque muchos menos si

Tabla 4 Evaluación de la mejora de la capacidad predictiva de distintas funciones de riesgo con la inclusión del ITB bajo *versus* ITB normal

Funciones	Discriminación		Índice C de Harrell (IC 95%)		Reclasificación			Índice de Reclassificación Neto (IRN). % (IC 95%)			
	Sin ITB	Con ITB	p dif.		IRN por categorías %			IRN clínico (solo categoría intermedia) %			NRI % continuo (Sin categorías)
					Total	Casos	No casos	Total	Casos	No casos	
REGICOR	0,754 (0,670 - 0,838)	0,761 (0,681 - 0,842)	0,288		0,2 (-0,2;0,7)	0	0,2 (-0,2;0,7)	1,6 (NA; NA)	0 (NA; NA)	1,6 (-1,1;4,4)	6,0 (-6,4;25,4)
FRESCO CI	0,787 (0,719 - 0,855)	0,794 (0,724 - 0,864)	0,490		-1,4 (-21,9;19,0)	-2,4 (-22,7;18,0)	0,9 (-0,4;2,2)	-4,5 (-35,4;26,4)	-18,9 (-48,7;10,9)	14,8 (8,8;20,0)	25,1 (1,7;53,0)
SCORE	0,883 (0,821 - 0,946)	0,887 (0,824 - 0,950)	0,729		-4,4 (-31,6;22,7)	-4,7 (-31,8;22,4)	0,3 (-0,7;1,3)	-10,3 (NA; NA)	-12,9 (NA; NA)	2,6 (-6,6;11,8)	56,6 (12,5;101,3)
FRESCO ECV	0,818 (0,767 - 0,869)	0,826 (0,773 - 0,880)	0,245		9,5 (-3,3;22,3)	2,8 (-9,9;15,5)	6,7 (5,1;8,4)	24,1 (10,1;38,2)	-0,4 (-13,5;12,8)	24,5 (19,7;29,3)	40,6 (19,0;66,1)

El índice de reclasificación neto total se calcula a partir de dos componentes, *los casos*, que son los sujetos que sufrieron alguno de los eventos predichos por las funciones de riesgo, y los *no casos*, aquellos que no lo sufrieron. En los primeros se calcula la proporción de ellos que subieron en la categoría de riesgo menos los que bajaron, con el nuevo modelo, y en los segundos la proporción de los que bajaron en la categoría de riesgo menos los que subieron, con el nuevo modelo. La suma entre ambos componentes expresa la ganancia total, considerando que el nuevo modelo es mejor si los límites del intervalo de confianza son cifras positivas y no incluye el 0, o, por el contrario, el nuevo modelo es peor si los límites del intervalo de confianza son cifras negativas y no incluye al 0. Si el intervalo de confianza incluye al 0 el resultado neto es que no hay diferencia entre ambos modelos.

NRI categorías: (n° casos que suben - n° de casos que bajan)/n° de casos + (n° de no casos que bajan - n° de no casos que suben)/n° de no casos.

se excluyen aquellos que permitieron participar pacientes con alguna forma de ECV ya presente³². De hecho, son escasos y se debe buscar entre los trabajos iniciales para encontrar aquellos que obtuvieron una magnitud de asociación similar³³⁻³⁵, a pesar de ser la nuestra una cohorte de población general, con un amplio rango de edad y en tan solo siete años de seguimiento.

En nuestro país varios estudios han comunicado también un aumento del riesgo con el ITB bajo^{10,14}. Los HR fueron en el estudio de Albacete¹¹ de 1,9 para mortalidad total y 1,7 para el combinado de morbilidad cardiovascular y mortalidad total, en el estudio ARTPER de Barcelona¹² de 2,0 para enfermedad coronaria, 2,1 para morbilidad cardiovascular, y 1,8 para el combinado de morbilidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas y para el estudio REGICOR de Gerona¹⁴ 2,1 para enfermedad coronaria y 2,2 para el combinado de eventos coronarios y cerebrales. En todos los casos cifras de similar magnitud, pero inferiores a las obtenidas en nuestro estudio, que ha podido estar motivada por la mayor incidencia de estas enfermedades en nuestro medio y/o por el método de valoración del riesgo, dado que se comparó directamente el ITB bajo con respecto al de referencia.

Especial atención requiere el elevado riesgo asociado con el ictus, cuando la mayoría de los estudios no lo han encontrado³², o solo débilmente con el ictus recurrente³⁶. Desconocemos los motivos que pueden explicar este hallazgo, además de los expuestos anteriormente, pero especulamos con que la EAP comparta mecanismos comunes con el desarrollo de la arteriosclerosis que afecte a las arterias cerebrales en nuestro medio. Nuevos estudios serán necesarios para corroborar esta hipótesis.

Mejora de la capacidad predictiva de las funciones de riesgo

La forma de cuantificar la mejora en la capacidad predictiva de las funciones de riesgo al incorporar nuevos biomarcadores³⁷ es aún tema de controversia²⁸. El índice C o su equivalente, el área bajo la curva, ha mostrado ser muy conservador para detectar cambios en la discriminación, lo que ha hecho que cobre cada vez mayor aceptación los IRN²⁸. En este estudio, añadir el resultado de ITB marcó una tendencia de mejora en el índice C de todas las funciones de riesgo, pero en una magnitud que no llegó a la significación estadística. En nuestro país solo el estudio REGICOR¹⁵ consiguió incrementos estadísticos, aunque la magnitud fue similar al resto de los estudios. El IRN continuo es una medida de discriminación más sensible, mostrando en qué proporción se mejoran las probabilidades predichas con el modelo sin ITB y permitiendo una comparación más objetiva al no estar influenciado por los puntos de corte que definen las distintas categorías³⁰. Este índice mejoró al incluir el ITB a las funciones de FRESCO y SCORE, en una magnitud que creemos importante para considerar la incorporación del ITB en la valoración del riesgo cardiovascular junto a ellas. Es, sin embargo, el IRN de la categoría de riesgo intermedio el que tiene mayor importancia clínica por distintos motivos. El primero, que en esta categoría de riesgo suceden un número importante de eventos, entre el 16 y el 46%, según la función de riesgo, en nuestra cohorte¹⁴.

Segundo, la cantidad de población en este nivel de riesgo es asumible para intervenciones individualizadas, entre el 10 y el 16% en nuestro caso con REGICOR y FRESCO y un 28% con SCORE¹⁴. Por último, estas personas no están siendo objeto de intervenciones preventivas intensas que pudieran disminuir ese riesgo¹³. Con la única función que mejoró el IRN en esta categoría fue con FRESCO ECV, llegando al 24,1% (10,1 – 38,2), a expensas del componente de no casos, mejorando por tanto la especificidad de la prueba. Otros estudios similares realizados en nuestro país obtuvieron con la función de REGICOR un índice de reclasificación en esta categoría del 5,1% (1,5 – 10,6) para la predicción de cualquier evento cardiovascular¹⁵ y del 7% (-2 – 17%) para cardiopatía isquémica¹⁶. Ni para la función REGICOR ni para SCORE se obtuvieron mejoras significativas del NRI por categorías en nuestro caso.

Actualización de las estrategias preventivas cardiovasculares

Después del análisis de estos datos y del resto de estudios, los autores consideran que las estrategias de prevención cardiovascular individual deben ser revisadas y actualizadas en varios órdenes para mejorar su sensibilidad y capacidad predictiva. Primero, las funciones para la estimación del riesgo deberían estar validadas en la población que se pretende utilizar, segundo, deberían ir incorporándose distintos biomarcadores que mejoren los índices de reclasificación de forma estadística y clínicamente importantes⁹, y tercero, las recomendaciones que se realicen deberían tener en cuenta las cargas de trabajo que pueden generar en AP, definiendo y cuantificando la población de mayor riesgo para hacer la prueba más eficiente³⁸, y que sea factible llevarla a cabo.

Limitaciones

La notificación del resultado del ITB a su médico de familia pudo haber cambiado la estrategia preventiva individual del participante y consecuentemente modificar la magnitud del efecto sobre las variables dependientes. A pesar de que se han corregido las estimaciones de las funciones de riesgo a los siete años de seguimiento, están diseñadas para 10 años, y ello ha podido influir en una menor capacidad de discriminación y en los índices de reclasificación obtenidos. Se establecieron niveles de corte para la definición de las categorías de riesgo de FRESCO similares a las propuestas por REGICOR²⁷ debido a la ausencia de recomendaciones específicas para esa función de riesgo. La procedencia de la cohorte es de un área sanitaria rural de la comunidad de menor renta *per cápita* de España, a pesar de ello creemos que los resultados pudieran ser extrapolables a poblaciones con alta prevalencia de factores de riesgo y de incidencia de ECV.

Conclusiones

El ITB bajo alerta de un riesgo aumentado de padecer ictus, además de enfermedad coronaria, mortalidad cardiovascular y por todas las causas, una vez ajustado por edad,

sexo, factores de riesgo clásicos y una baja actividad física. Este biomarcador mejora el riesgo absoluto estimado por las funciones FRESCO y de SCORE en un elevado porcentaje y reclasifica a una proporción importante de personas con riesgo intermedio detectado mediante FRESCO ECV. Por lo tanto, los autores consideran que la medición del ITB estaría justificada, al menos, en aquellas personas sanas con un riesgo cardiovascular global entre 5 y 10% a los 10 años, medida por FRESCO ECV, en el ámbito de la AP y siempre que haya dudas de manejo del riesgo cardiovascular individual.

Puntos clave

Lo conocido sobre el tema

- El ITB bajo ha demostrado tener valor pronóstico para cardiopatía isquémica, mortalidad cardiovascular y mortalidad total, una vez ajustado por factores de riesgo cardiovascular, en países de alta y baja incidencia de enfermedad cardiovascular.
- El ITB mejora débilmente y no de forma constante la capacidad predictiva del Framingham Risk Score y su versión calibrada para España por REGICOR.

¿Qué aporta este estudio?

- El ITB bajo tiene una elevada capacidad predictiva para padecer ictus a los siete años de seguimiento, además para la cardiopatía isquémica, la mortalidad cardiovascular y total, una vez ajustado por factores de riesgo cardiovascular.
- Añadir la información del ITB mejora la capacidad predictiva de las funciones FRESCO y SCORE.
- El ITB reclasifica uno de cada cuatro no casos de personas con riesgo cardiovascular intermedio medido por FRESCO cardiovascular, por lo que estaría justificada su realización en esta categoría de riesgo.

Financiación

Proyecto de Investigación en Salud (pl 14/00691) del IS Carlos III. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (Gobierno de España). Cofinanciado con el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). Programa de Intensificación de la Actividad Investigadora (2014) del Servicio Extremeño de Salud (Fundesalud). Ayudas a Grupos de Investigación de Extremadura (CTS016) de la Consejería de Economía (Junta de Extremadura). Apoyo administrativo y técnico de laboratorio por la Gerencia de Área de Salud Don Benito-Villanueva de la Serena (Servicio Extremeño de Salud).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con relación a este manuscrito

Bibliografía

1. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink ELML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, et al. Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la European Society for Vascular Surgery. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:111, e1-e69.
2. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels. 2017. Disponible en: <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>.
3. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:305-11.
4. Blanes JI, Cairols MA, Marrugat J. ESTIME: Prevalence of peripheral artery disease and its associated risk factors in Spain: the ESTIME study. *Int Angiol*. 2009;28:20-5.
5. Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, Pera G, Toran P, Sorribes M, et al. The peripheral arterial disease study (pERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health*. 2010;10:38.
6. Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Grau M, Baena-Díez JM, Mostaza JM, Vila J. Prevalence and clinical characteristics of peripheral arterial disease in the study population Hermex. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:726-33.
7. Guo X, Li J, Pang W, Zhao M, Luo Y, Sun Y, et al. Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. *Circ J*. 2008;72:605-10.
8. Fowkes FG, Murray GD, Newman AB, Lee RJ. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a metaanalysis. *JAMA*. 2008;300:197-208.
9. Geisel MH, Bauer M, Hennig F, Hoffmann B, Lehmann N, Möhlenkamp S, et al. Comparison of coronary artery calcification, carotid intima-media thickness and ankle-brachial index for predicting 10-year incident cardiovascular events in the general population. *Eur Heart J*. 2017;38:1815-22.
10. Merino J, Planas A, De Moner A, Gasol A, Contreras C, Marrugat J, et al. The association of peripheral arterial occlusive disease with major coronary events in a Mediterranean population with low coronary heart disease incidence. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;36:71-6.
11. Carbayo JA, Artigao LM, Divison JA, Caldevilla D, Sanchís C, Torres P. Índice tobillo-brazo e incidencia de la mortalidad por todas las causas y morbilidad cardiovascular en una cohorte prospectiva de origen poblacional. *Clin Invest Arterioscl*. 2011;23:21-8.
12. Alzamora MT, Forés R, Pera G, Torán P, Heras A, Sorribes M, et al. Ankle-brachial index and the incidence of cardiovascular events in the Mediterranean low cardiovascular risk population ARTPER cohort. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:119.
13. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:939.
14. Félix-Redondo FJ, Subirana I, Lozano L, Buitrago F, Palomo L, Pérez JF, et al. Rendimiento de las funciones de riesgo cardiovascular propuestas para España en la población extremeña de la cohorte HERMEX. *REC CardioClinics*. 2019;54:173-82.
15. Velescu A, Clara A, Peñafiel J, Ramos R, Martí R, Grau M, et al. Adding low ankle brachial index to classical risk factors improves the prediction of major cardiovascular events The REGICOR study. *Atherosclerosis*. 2015;241:357-63.

16. Forés R, Alzamora MT, Pera G, Baena-Diez JM, Mundet-Tuduri X, Torán P. Contribution of the ankle-brachial index to improve the prediction of coronary risk: The ARTPER cohort. *PLoS ONE*. 2018;13:e0191283.
17. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Non-traditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:281–97.
18. Instituto Nacional de Estadística. INEbase/Sociedad/Salud: Estadística de defunciones según la causa de la muerte. Encuesta de morbilidad hospitalaria. Disponible en: https://www.ine.es/dyns/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254735573175 Consultado 13 Oct 2019.
19. Royo-Bordonada MA, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Alvarez F, Elosua R, et al. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Salud Pública*. 2016;90:e1–24.
20. Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Pérez JF, Zaro MJ, García A, Lozano L, et al. Prevalencia, detección, tratamiento y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en la población de Extremadura (España). *Aten Primaria*. 2011;43:426–34.
21. Félix-Redondo FJ, Lozano Mera L, Alvarez-Palacios Arrighi P, Grau Magana M, Ramírez-Romero JM, Fernández-Bergés D. Impacto de los factores de riesgo cardiovascular en la población extremeña: aportación de la cohorte HERMEX para una estrategia preventiva. *Aten Primaria*. 2020;52:3–13.
22. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2018.
23. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253–61.
24. Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: The FRESCO Study. *Prev Med*. 2014;61:66–74.
25. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al., on behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987–1003.
26. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, et al. Cardiovascular risk estimation in older person: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:1093–103.
27. Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:385–94.
28. Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added preventive ability of new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Statist Med*. 2008;27:157–72.
29. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Tutorial in biostatistics: multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy and measuring and reducing errors. *Statist Med*. 1996;15:361–87.
30. Pencina MJ, D'Agostino RB, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Statist Med*. 2011;30:11–21.
31. Criqui MH, Coughlin SS, Fronek A. Noninvasively diagnosed peripheral arterial disease as a predictor of mortality: results from a prospective study. *Circulation*. 1985;72:768–73.
32. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116:1509–26.
33. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326:381–6.
34. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA*. 1993;270:465–9.
35. Ogren M, Hedblad B, Isacson SO, Janzon L, Jungquist G, Lindell SE. Non-invasively detected carotid stenosis and ischaemic heart disease in men with leg arteriosclerosis. *Lancet*. 1993;342:1138–41.
36. Hong JB, Leonards CO, Endres M, Siegerink B, Liman TG. Ankle-Brachial Index and Recurrent Stroke Risk: Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47:317–22.
37. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Eng J Med*. 2006;355:2631–9.
38. Ramos R, Baena-Diez JM, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, et al. Derivation and validation of REASON: a risk score identifying candidates to screen for peripheral arterial disease using ankle brachial index. *Atherosclerosis*. 2011;214:474–9.