



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Enfermedad arterial periférica asintomática estimada mediante el índice tobillo-brazo en pacientes con infección por el VIH: prevalencia y factores de riesgo asociados

Eduardo Canalejo^{a,*}, Noemí Cabello^a, Isabel Perales^b, Sonia Allodi^c y Aquilino Sánchez-Purificación^b

^a Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

^c Servicio de Diagnóstico por Imagen, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de diciembre de 2010

Aceptado el 6 de julio de 2011

On-line el 9 de septiembre de 2011

Palabras clave:

VIH

Enfermedad arterial periférica

Índice tobillo-brazo

Riesgo cardiovascular

R E S U M E N

Introducción: La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha asociado a un mayor riesgo de aterosclerosis subclínica y de episodios cardiovasculares. La enfermedad arterial periférica (EAP) es un buen marcador de aterosclerosis sistémica y un importante predictor de morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de EAP asintomática y los factores de riesgo asociados en los pacientes infectados por el VIH.

Métodos: Estudio transversal de los pacientes infectados por el VIH mayores de 20 años, sin síntomas de claudicación intermitente, atendidos de forma consecutiva en nuestra unidad entre noviembre de 2008 y diciembre de 2009. Se evaluó la presencia de EAP mediante la determinación del índice tobillo-brazo (ITB) en reposo. La EAP se definió como un ITB $\leq 0,90$. Se registraron las características clínico-epidemiológicas de la infección por VIH y los factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

Resultados: Se incluyeron 205 pacientes (66,8% varones), con una edad media de 41 años y una mediana de 2 FRCV (63,9% tabaquismo). La prevalencia de EAP detectada mediante ITB bajo ($\leq 0,90$) fue del 6,3% ($n = 13$). Tan solo hubo un caso de ITB alto ($> 1,40$). En el análisis multivariable, los factores que se asociaron significativamente con la EAP fueron el sobrepeso (*odds ratio* ajustada [ORaj] 4,21; intervalo de confianza [IC] del 95% 1,00-18,78), la obesidad (ORaj 5,76; IC 95% 1,17-28,37) y el estadio clínico C de la infección por VIH (ORaj 2,95; IC 95% 1,00-9,83).

Conclusiones: La prevalencia de EAP asintomática en una cohorte relativamente joven de pacientes infectados por el VIH es comparable a la observada en la población adulta de mediana edad no infectada. El sobrepeso, la obesidad y el estadio clínico avanzado de la infección por VIH (criterios definitorios de sida) son factores de riesgo independientes para su desarrollo.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Asymptomatic peripheral arterial disease detected by the ankle-brachial index in HIV-infected patients: prevalence and associated risk factors

A B S T R A C T

Keywords:

HIV

Peripheral arterial disease

Ankle-brachial index

Cardiovascular risk

Introduction: Human immunodeficiency virus (HIV) infection has been associated with a higher risk of subclinical atherosclerosis and cardiovascular events. Peripheral arterial disease (PAD) is a good marker of systemic atherosclerosis and a powerful predictor of cardiovascular morbidity and mortality. The objective of this study was to determine the prevalence of asymptomatic PAD and associated risk factors in HIV-infected people.

Methods: Cross-sectional study was conducted on all consecutive HIV-positive patients older than 20 years without symptoms of intermittent claudication who attended our clinic between November 2008 and December 2009. PAD was assessed by measuring the ankle-brachial index (ABI) at rest. To define PAD, an ABI $\leq 0,90$ was used. Main epidemiological and clinical characteristics of the HIV infection and cardiovascular risk factors (CVRf) were recorded.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ecanalejo@gmail.com (E. Canalejo).

Results: Two hundred and five patients were evaluated (66.8% male), with a mean age of 41 years and there was a median of 2 CVRF (63.9% smokers). Prevalence of asymptomatic PAD ($ABI \leq 0.90$) was 6.3% ($n = 13$). There was only 1 patient with a high ABI (> 1.40). In the multivariate analysis, factors significantly associated with PAD were overweight (adjusted *odds ratio* [ORadj] 4.21; 95% confidence interval [CI] 1.00–18.78), obesity (ORadj 5.76; 95% CI 1.17–28.37) and clinical stage C of HIV infection (ORadj 2.95; 95% CI 1.00–9.83).

Conclusions: Prevalence of asymptomatic PAD in a relatively young HIV-infected cohort is similar to that observed in the uninfected middle-aged adult population. Overweight, obesity and advanced clinical stage of HIV infection (AIDS-defining conditions) were identified as independent risk factors for PAD.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad cardiovascular se ha convertido en una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹. La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha conseguido disminuir drásticamente la mortalidad relacionada con la infección por VIH; sin embargo, el aumento de la supervivencia de los pacientes, la elevada prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales² y las alteraciones metabólicas producidas por los fármacos antirretrovirales (dislipidemia, resistencia a la insulina, lipodistrofia) han contribuido a un incremento del riesgo cardiovascular (RCV) en esta población^{3,4}. Además, tanto la propia infección por VIH (inflamación crónica, activación inmunitaria, disfunción endotelial)^{5–7} como el TARGA se han asociado al desarrollo de aterosclerosis subclínica prematura y a una mayor incidencia de episodios cardiovasculares que en la población general^{8,9}. La aterosclerosis subclínica se ha investigado en estos pacientes mediante diversas técnicas, como la medida del grosor íntima-media carotídeo, la estimación de disfunción endotelial mediante dilatación mediada por el flujo o la detección de calcificaciones coronarias por tomografía computarizada^{7,10,11}. La enfermedad arterial periférica (EAP) de los miembros inferiores, con frecuencia asintomática hasta estadios avanzados, es un indicador importante de aterosclerosis sistémica y un potente predictor de muerte por causas cardiovasculares en la población general¹². El índice tobillo-brazo (ITB) es una técnica no invasiva, sencilla y barata para el diagnóstico de EAP de los miembros inferiores y una herramienta útil para la predicción de RCV. A diferencia de otros métodos diagnósticos de aterosclerosis subclínica, como el grosor íntima-media carotídeo, no precisa personal especialmente cualificado y permite la detección de EAP asintomática y la estratificación de su gravedad. Tradicionalmente, se acepta que un $ITB \leq 0,90$, medido en reposo, es diagnóstico de EAP y un indicador fiable de aterosclerosis oclusiva en las arterias principales de las extremidades inferiores (sensibilidad del 79% y especificidad del 96% para la detección de estenosis $\geq 50\%$)¹³. Los valores de $ITB > 1,30$ también se consideran patológicos¹⁴, aunque se relacionan con arterias no compresibles (calcificación o rigidez de la pared vascular), y no parecen indicar una verdadera estenosis aterosclerótica. En la población general, se ha demostrado que tanto los valores bajos ($\leq 0,90$) como los valores altos ($> 1,40$) de ITB se asocian a un aumento de la mortalidad global y de origen cardiovascular^{15–17}.

La prevalencia de EAP en la población general oscila entre un 3 y un 20%¹⁸, dependiendo fundamentalmente de la edad, la definición de EAP y los FRCV asociados. En individuos de mediana edad (40–70 años), varios estudios epidemiológicos han descrito una prevalencia de EAP, definida como un $ITB \leq 0,90$, de entre un 3 y un 10,5%^{19–22}.

La EAP ha sido escasamente evaluada en pacientes con infección por VIH y su frecuencia real se desconoce. Hasta la fecha, tan solo unos pocos estudios han investigado la prevalencia de EAP en esta población mediante la medición del ITB y los resultados han sido dispares^{23–30}.

La detección de EAP subclínica mediante el ITB puede ser una estrategia sencilla y útil para mejorar la estratificación del RCV en los pacientes infectados por el VIH, y permitiría la adopción temprana de medidas terapéuticas enérgicas para el control de los FRCV. El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de EAP subclínica, estimada mediante el cálculo del ITB, en una serie de pacientes consecutivos con infección por el VIH, y evaluar los factores de riesgo asociados al desarrollo de EAP en esta población.

Pacientes y métodos

Estudio epidemiológico transversal de los pacientes con infección por VIH atendidos de forma consecutiva en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Fuenlabrada (Madrid) en el periodo comprendido entre noviembre de 2008 y diciembre de 2009. Se incluyeron los pacientes de edad superior a 20 años que no presentaban síntomas de claudicación intermitente, según el cuestionario de Edimburgo³¹. Fueron criterios de exclusión el diagnóstico previo de EAP y el consumo activo de drogas por vía parenteral en los últimos 3 meses. A todos los participantes en el estudio se les realizó un examen físico que incluía peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y medición de la presión arterial; una analítica sanguínea tras ayuno de 12 h; y la determinación del ITB en reposo. Se determinaron la glucosa, la creatinina, el colesterol total, el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), los triglicéridos, el recuento de linfocitos CD4 y la carga viral del VIH.

Las concentraciones plasmáticas de glucosa, creatinina, lípidos y lipoproteínas se determinaron mediante métodos enzimáticos colorimétricos en un autoanalizador. El cLDL se calculó utilizando la fórmula de Friedewald, excepto cuando la cifra de triglicéridos era mayor de 400 mg/dl, en cuyo caso se midió directamente (ultracentrifugación de lipoproteínas).

Se evaluaron los FRCV tradicionales según las recomendaciones del Panel III del *National Cholesterol Education Program* (NCEP)³², incluyendo edad (hombres ≥ 45 años; mujeres ≥ 55 años), historia familiar de enfermedad coronaria prematura (familiar de primer grado < 55 años si es hombre y < 65 años si es mujer), tabaquismo (fumador activo o ex fumador de menos de un año), diabetes, hipertensión arterial (HTA) y dislipidemia. El diagnóstico de diabetes mellitus se estableció cuando la glucemia en ayunas fue ≥ 126 mg/dl, o bien, si el paciente había sido diagnosticado previamente o estaba recibiendo tratamiento hipoglucemiante. Se consideró hipertenso a todo paciente con una presión arterial $\geq 140/90$ mmHg, con diagnóstico previo o que recibía fármacos antihipertensivos. La dislipidemia se definió como una concentración de colesterol total ≥ 240 mg/dl, cHDL < 40 mg/dl, cLDL ≥ 160 mg/dl, triglicéridos > 200 mg/dl, o tratamiento activo con hipolipemiantes. La hipercolesterolemia (colesterol total ≥ 240 mg/dl) y la hipertrigliceridemia (triglicéridos > 200 mg/dl) se evaluaron también de forma independiente, incluyendo en la definición el diagnóstico

establecido previamente y el uso de hipolipemiantes. El IMC se calculó dividiendo el peso en kilogramos por la talla en metros cuadrados (kg/m^2) y se clasificó en 3 categorías: normal ($<25,0$), sobrepeso ($25,0-29,9$) y obesidad ($\geq 30,0$).

En relación con la infección por el VIH, se evaluaron el recuento de linfocitos CD4 y la carga viral en el momento del estudio, el grupo de riesgo de transmisión de la enfermedad, el estadio clínico e inmunológico (categorías de linfocitos CD4) en el momento del estudio según la clasificación de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de 1993, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección y el tiempo acumulado bajo tratamiento antirretroviral (TAR). Se consideraron también la historia de exposición a antirretrovirales y a inhibidores de proteasa (IP), y la presencia o no de coinfección por los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC).

La medición del ITB se efectuó con ayuda de un eco-Doppler portátil bidireccional de 8 MHz y de un esfigmomanómetro de mercurio calibrado. Tras un periodo de reposo de 5 min, se midió la presión arterial sistólica (PAS) en la arteria braquial de ambos miembros superiores y en las arterias tibial posterior y pedia de ambos miembros inferiores. El valor del ITB para cada uno de los miembros inferiores se calculó dividiendo la PAS más alta de las 2 obtenidas en cada tobillo (tibial posterior o pedia) entre la PAS más alta de las obtenidas en ambos brazos. Se consideró patológico un ITB $\leq 0,90$ (bajo) o un ITB $> 1,40$ (alto) en cualquiera de los miembros inferiores, y normal un ITB $> 0,90$ y $\leq 1,40$ en ambos miembros inferiores. La EAP se definió como un ITB bajo ($\leq 0,90$).

En los pacientes con ITB bajo se investigó la presencia de lesiones ateroscleróticas mediante ecografía dúplex-Doppler color arterial de ambos miembros inferiores (ecógrafo LOGIC 7, GE Healthcare). Se evaluaron los sectores aortoiliaco, femoropoplíteo y tibioperoneo. Las placas se definieron como engrosamientos focales del espesor íntima-media $> 1,2$ mm o superiores al 50% del espesor íntima-media adyacente. El porcentaje de estenosis se calculó mediante el cociente de velocidad pico sistólica estenosis/prestenosis. Todas las exploraciones fueron realizadas por un único especialista.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de nuestra área sanitaria y todos los pacientes firmaron un documento de consentimiento informado.

Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo de todos los parámetros recogidos, que incluye media y desviación estándar o, en caso de asimetría, mediana y rango intercuartílico (RIC), así como frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó el test de la *t* de Student o el test de la mediana. Para la comparación de variables cualitativas el test de la χ^2 o el test exacto de Fisher. Los valores «perdidos» (datos ausentes en el cuaderno de recogida de datos) no se contabilizaron para el cálculo de porcentajes. La asociación entre FRCV y factores relacionados con la infección por VIH y la EAP se evaluó mediante análisis univariable y multivariable. El ITB bajo ($\leq 0,90$) se usó para definir la EAP, y fue la única variable dependiente utilizada en el análisis. Solo hubo un caso de ITB alto ($> 1,40$), que no se incluyó en el análisis. Para el análisis multivariable se ajustó un modelo de regresión logística en el que se incluyeron como variables independientes aquellas que en el análisis univariable obtuvieron un valor de $p < 0,10$ (diabetes mellitus, HTA, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, IMC, estadio clínico C de los CDC) y las que se consideraron clínicamente relevantes, evaluando la confusión que una variable produce en el modelo cuando está y cuando no está. Se calcularon las *odds ratio* (OR) univariadas y ajustadas (ORaj) junto a sus intervalos de confianza (IC) del 95%.

Tabla 1

Características clínicas y demográficas de los 205 participantes en el estudio

Características	Pacientes con infección por el VIH (n = 205)
Edad (años), media (DE)	41,0 (9,0)
Sexo masculino, n (%)	137 (66,8)
IMC (kg/m^2), media (DE)	25,1 (4,7)
Inmigrantes, n (%)	62 (30,2)
Grupo de riesgo, n (%)	
Heterosexual	90 (43,9)
Homosexual	34 (16,6)
UDVP	74 (36,1)
TV	2 (1,0)
Otros o desconocido	5 (2,4)
Estadio clínico CDC, n (%)	
A	105 (51,2)
B	45 (22,0)
C	55 (26,8)
Duración de la infección por VIH (años), mediana (RI)	6,0 (2,3-17,0)
Exposición a TAR, n (%)	
Naïve	39 (19,0)
Actual o previa	166 (81,0)
Tiempo acumulado de TAR (años), mediana (RI)	3,0 (1,0-8,0)
Exposición a IP, n (%)	101 (49,3)
CD4 actuales ($\text{cél}/\mu\text{l}$), mediana (RI)	424 (247-598)
CD4 actuales $< 200 \text{ cél}/\mu\text{l}$, n (%)	34 (16,7)
CD4 nadir $< 200 \text{ cél}/\mu\text{l}$ (%)	106 (52,0)
ARN-VIH ($\log_{10}$ copias/ml), media (DE)	2,6 (1,4)
ARN-VIH < 40 copias/ml, n (%)	93 (45,8)
Tabaquismo ^a , n (%)	131 (63,9)
HTA, n (%)	21 (10,2)
Dislipidemia, n (%)	122 (60,1)
Hipercolesterolemia ^b , n (%)	31 (15,1)
Hipertrigliceridemia ^c , n (%)	41 (20,0)
Diabetes, n (%)	12 (5,9)
Historia familiar de EC, n (%)	42 (21,3)
Coinfección VHB, n (%)	11 (5,4)
Coinfección VHC, n (%)	74 (36,1)

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DE: desviación estándar; EC: enfermedad coronaria; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; IP: inhibidores de proteasa; ITB: índice tobillo-brazo; RI: rango intercuartílico; TAR: tratamiento antirretroviral; TV: transmisión vertical; UDVP: usuario de drogas por vía parenteral; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^a Fumador activo o ex fumador < 1 año.

^b Colesterol total ≥ 240 mg/dl o tratamiento hipolipemiente.

^c Triglicéridos > 200 mg/dl o tratamiento hipolipemiente.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 15.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos) y el programa Stata versión 9.0.

Resultados

Entre noviembre de 2008 y diciembre de 2009 un total de 205 pacientes fueron incluidos en el estudio, con una edad media de 41 ± 9 años y predominio del sexo masculino (66,8%). Las características clínicas y demográficas de los pacientes se muestran en la *tabla 1*. La proporción de inmigrantes en la población de estudio era del 30,2%, la mayoría procedentes del África Subsahariana, con un 10,2% de hipertensos. El grupo de riesgo más numeroso fue el heterosexual (43,9%). La prevalencia de FRCV tradicionales entre los pacientes incluidos era elevada, con una mediana de 2 (RIC 1-3) por paciente. Un 27,8% tenían ≥ 3 FRCV, siendo el tabaquismo (63,9%) y la dislipidemia (60,1%) los más prevalentes. Con respecto a las características de la infección por VIH, 106 (52%) pacientes presentaban unos linfocitos CD4 nadir $< 200 \text{ cél}/\mu\text{l}$ y solo 34 (16,7%) tenían un recuento actual de CD4 $< 200 \text{ cél}/\mu\text{l}$. La carga viral era indetectable en menos de la mitad de los casos (45,8%). En el momento del estudio 150 (73,2%) pacientes recibían TAR y 39 (19%) no habían

Tabla 2Características de los 13 pacientes con enfermedad arterial periférica (ITB $\leq$ 0,90)

Paciente	Sexo	Edad	GR	IMC (kg/m ²)	FRCV	RCV (%)	ITB	CD4 (cél./ μ l)	CV (log ₁₀ c/ml)	Estadios CDC	TAR (años)	Duración de la infección VIH (años)
1	V	34	HTS	28,4	Tabaquismo	5	0,90	522	4,16	C3	3,0	5,0
2	M	36	HTS	30,1	Ninguno	< 1	0,90	493	< 1,60	A2	6,0	9,0
3	V	42	UDVP	23,5	Tabaquismo, DL	5	0,90	1.064	< 1,60	A2	8,0	14,0
4	V	65	HTS	20,2	DL	7	0,88	289	3,84	C3	2,0	6,0
5	M	32	HTS	27,9	HTA	< 1	0,88	466	2,91	A3	6,0	7,0
6	V	73	HTS	33,5	DM, HTA, DL	> 20	0,87	165	< 1,60	B3	2,0	3,0
7	V	41	HMS	25,2	Tabaquismo	7	0,87	325	< 1,60	A2	2,0	2,0
8	M	48	UDVP	34,2	Tabaquismo, DM, historia familiar EC	3	0,86	432	2,19	A2	3,0	20,0
9	M	34	HTS	25,1	DL	< 1	0,84	166	5,98	C3	Naïve	0,0
10	M	22	TV	30,5	Tabaquismo, DL	1	0,84	681	< 1,60	B3	20,0	20,0
11	V	49	UDVP	30,7	Tabaquismo, DM, HTA, DL, historia familiar EC	> 20	0,83	454	< 1,60	C3	18,0	25,0
12	V	56	HTS	27,4	Tabaquismo, HTA, DL	> 20	0,82	459	< 1,60	C3	4,0	5,0
13	V	51	HTS	23,0	Tabaquismo, DL	10	0,50	423	< 1,60	C3	15,0	17,0
Paciente	Ecografía dúplex											
1	NR											
2	NR											
3	Estenosis del 20% bilateral en las arterias ilíacas comunes. Aterosclerosis difusa tibial											
4	NR											
5	Placas ateroscleróticas en las arterias tibiales posteriores											
6	Aterosclerosis difusa aortoiliaca, femoropoplítea y tibial. Estenosis del 40% de la arteria femoral superficial derecha											
7	Placas ateroscleróticas en las arterias femorales superficiales											
8	Aterosclerosis difusa aortoiliaca. Placas ateroscleróticas en las arterias tibiales posteriores											
9	Placas ateroscleróticas en las arterias femorales superficiales											
10	Placas ateroscleróticas en las arterias tibiales posteriores											
11	Aterosclerosis difusa femoropoplítea y tibial. Estenosis del 40% en la arteria tibial anterior izquierda											
12	Aterosclerosis difusa femoropoplítea y tibial											
13	Oclusión bilateral de las arterias ilíacas comunes											

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CV: carga viral; DL: dislipidemia; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; GR: grupo de riesgo; HMS: homosexual; HTA: hipertensión arterial; HTS: heterosexual; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; M: mujer; NR: no realizado; RCV: riesgo cardiovascular a 10 años (ecuación Framingham); TAR: tratamiento antirretroviral; TV: transmisión vertical; UDVP: usuario de drogas por vía parenteral; V: varón; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

recibido tratamiento previamente. La exposición a TAR se había producido en 166 (81%) pacientes durante una mediana de tiempo de 3,0 años (RIC 1,0-8,0) y 101 (49,3%) habían sido tratados con IP.

La prevalencia de EAP subclínica (ITB $\leq$ 0,90) en la población de estudio fue del 6,3% (IC 95% 2,8-9,9%; $n = 13$). Tan solo hubo un caso de ITB alto ($> 1,40$). Mediante ecografía dúplex se evaluaron las principales arterias de miembros inferiores en 10 de los 13 pacientes con ITB bajo, hallándose lesiones ateroscleróticas en todos ellos. En la [tabla 2](#) se exponen las características de los 13 pacientes con un ITB bajo. Los pacientes con EAP tenían una edad media de 45 ± 14 años, y todos, excepto uno, habían recibido TAR, 8 de ellos (61,5%) con IP. La mediana de tiempo de exposición a los antirretrovirales era de 4,0 años (RIC 2,0-8,0). La carga viral era indetectable en 8 (61,5%) y tan solo 2 tenían un recuento actual de linfocitos CD4 < 200 células/ μ l, aunque 9 (69,2%) presentaban una cifra nadir de CD4 < 200 células/ μ l. Cinco de los 13 pacientes (38,5%) tenían ≥ 3 FRCV y solo 3 (23,1%) presentaban un RCV a 10 años $> 20\%$ calculado mediante la ecuación de Framingham³².

Al comparar los grupos de ITB bajo y normal mediante un análisis univariable ([tabla 3](#)), se encontró una proporción significativamente mayor de hipercolesterolemia (OR 3,97; IC 95% 1,21-13,06), HTA (OR 4,55; IC 95% 1,27-16,34) y diabetes mellitus (OR 6,07; IC 95% 1,42-25,95) en los pacientes con ITB bajo. También el IMC fue significativamente mayor en el grupo de ITB bajo (27,7 vs. 25,0; $p = 0,044$), con una proporción más elevada de sobrepeso (OR 4,06; IC 95% 0,93-17,67) y obesidad (OR 7,50; IC 95% 1,69-33,38). De los factores relacionados con la infección por VIH, la exposición a TAR (OR 2,98; IC 95% 0,38-23,64; $p = 0,469$), el estadio clínico C de los CDC (OR 2,45; IC 95% 0,71-8,42; $p = 0,100$) y unos linfocitos CD4 nadir < 200 células/ μ l (OR 2,20; IC 95% 0,66-7,40; $p = 0,192$) se asociaron a ITB bajo, aunque estas asociaciones no

fueron estadísticamente significativas. Otros factores como el recuento actual de linfocitos CD4, la carga viral, la exposición a IP, el tiempo acumulado de TAR o la antigüedad de la infección por VIH, no se correlacionaron con el ITB bajo.

En el análisis multivariable ([tabla 4](#)), los únicos factores asociados de forma independiente con la presencia de EAP fueron el sobrepeso (ORaj 4,21; IC 95% 1,00-18,78), la obesidad (ORaj 5,76; IC 95% 1,17-28,37) y el estadio clínico C de la infección por VIH (ORaj 2,95; IC 95% 1,00-9,83). La diabetes mellitus también permaneció en el modelo, aunque la asociación con la EAP no llegó a alcanzar significación estadística (ORaj 3,90; IC 95% 0,78-19,55).

Discusión

Nuestro estudio muestra una prevalencia de EAP asintomática del 6,3% en una cohorte de pacientes infectados por el VIH mayores de 20 años, que es similar a la descrita en la población general para individuos de mediana edad (3-10,5%)¹⁹⁻²². Sin embargo, esta prevalencia es incluso superior a la encontrada en algunos estudios epidemiológicos poblacionales realizados con sujetos de mayor edad. Por ejemplo, en el estudio de Ramos et al.³³ en España, que incluyó a pacientes ≥ 35 años, la prevalencia global fue del 4,5%; y en el estudio de Selvin et al.²¹ en Estados Unidos, con pacientes ≥ 40 años, la prevalencia fue del 4,3%. Es difícil comparar la prevalencia de EAP de nuestra población de estudio con la encontrada en otros trabajos realizados hasta la fecha en pacientes con infección por VIH, debido a la heterogeneidad de las poblaciones incluidas y a las diferencias en la definición de EAP. No obstante, si atendemos exclusivamente a la definición de EAP como un ITB bajo ($\leq 0,90$), la prevalencia encontrada en nuestros pacientes es inferior a la hallada por Periard et al.²³, Palacios et al.²⁴ y Jang et al.³⁰,

Tabla 3Análisis de los factores asociados con la presencia de enfermedad arterial periférica (ITB $\leq$ 0,90) en pacientes infectados por el VIH

Variable	ITB normal (n = 191)	ITB $\leq$ 0,90 (n = 13)	OR (IC 95%)	p
Edad (años), media (DE)	40,0 (8,0)	45,0 (14,0)		0,274
Sexo masculino, n (%)	128 (67,0)	8 (61,5)	0,79 (0,25-2,51)	0,763
Inmigrante, n (%)	56 (29,3)	6 (46,2)	2,07 (0,67-6,42)	0,221
Grupo de riesgo, n (%)				0,306
Heterosexual	82 (42,9)	8 (61,5)	1	
Homosexual	33 (17,3)	1 (7,7)	0,31 (0,04-2,58)	
UDVP	70 (36,6)	3 (23,1)	0,44 (0,11-1,72)	
TV	1 (0,5)	1 (7,7)	–	
Otros	5 (2,6)	0 (0,0)	–	
Estadio clínico CDC, n (%)				0,308
A	100 (52,4)	5 (38,5)	1	
B	42 (22,0)	2 (15,4)	0,95 (0,18-5,11)	
C	49 (25,7)	6 (46,2)	2,45 (0,71-8,42)	
Duración de la infección VIH (años), mediana (RI)	6,0 (2,0-17,0)	7,0 (5,0-17,0)		0,705
Tabaquismo ^a , n (%)	122 (63,9)	8 (61,5)	0,91 (0,29-2,87)	> 0,999
HTA, n (%)	17 (8,9)	4 (30,8)	4,55 (1,27-16,34)	0,032
Dislipidemia, n (%)	113 (59,8)	8 (61,5)	1,08 (0,34-3,41)	0,901
Hipercolesterolemia ^b , n (%)	26 (13,6)	5 (38,5)	3,97 (1,21-13,06)	0,031
Hipertrigliceridemia ^c , n (%)	35 (18,3)	5 (38,5)	2,79 (0,86-9,03)	0,139
Colesterol total (mg/dl), media (DE)	171,0 (47,0)	191,0 (38,0)		0,151
cLDL (mg/dl), media (DE)	104,0 (38,0)	114,0 (40,0)		0,402
cHDL (mg/dl), media (DE)	41,0 (13,0)	44,0 (14,0)		0,313
Triglicéridos (mg/dl), media (DE)	145,0 (98,0)	177,0 (104,0)		0,262
Diabetes, n (%)	9 (4,7)	3 (23,1)	6,07 (1,42-25,95)	0,032
IMC (kg/m ²), media (DE)	25,0 (4,7)	27,7 (4,2)		0,044
IMC (kg/m ²) ^d , n (%)				0,012
< 25	117 (61,3)	3 (23,1)	1	
25-29	48 (25,1)	5 (38,5)	4,06 (0,93-17,67)	
$\geq$ 30	26 (13,6)	5 (38,5)	7,50 (1,69-33,38)	
Historia familiar EC, n (%)	39 (21,3)	2 (15,4)	0,67 (0,14-3,16)	> 0,999
ARN-VIH < 40 copias/ml, n (%)	84 (44,4)	8 (61,5)	2,00 (0,63-6,34)	0,231
ARN-VIH (log ₁₀ copias/ml), media (DE)	2,7 (1,4)	2,5 (1,4)		0,410
CD4 actuales (cél./ μ l), mediana (RI)	418 (246-599)	454 (325-493)		0,380
CD4 actuales < 200 células/ μ l, n (%)	32 (16,8)	2 (15,4)	0,90 (0,19-4,25)	> 0,999
CD4 nadir < 200 células/ μ l, n (%)	96 (50,5)	9 (69,2)	2,20 (0,66-7,40)	0,192
Exposición a TAR, n (%)	153 (80,1)	12 (92,3)	2,98 (0,38-23,64)	0,469
Exposición a IP, n (%)	92 (48,2)	8 (61,5)	1,72 (0,54-5,45)	0,351
Tiempo acumulado TAR (años), media (DE)	3,0 (0,8-8,0)	4,0 (2,0-8,0)		0,521
Coinfección VHB, n (%)	10 (5,3)	1 (7,7)	1,50 (0,18-12,71)	0,526
Coinfección VHC, n (%)	70 (36,6)	3 (23,1)	0,52 (0,14-1,95)	0,386

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DE: desviación estándar; EC: enfermedad coronaria; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; IP: inhibidores de proteasa; ITB: índice tobillo-brazo; OR: odds ratio; RI: rango intercuartílico; TAR: tratamiento antirretroviral; TV: transmisión vertical; UDVP: usuario de drogas por vía parenteral; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^a Fumador activo o ex fumador < 1 año.

^b Colesterol total $\geq$ 240 mg/dl o tratamiento hipolipemiente.

^c Triglicéridos > 200 mg/dl o tratamiento hipolipemiente.

^d Test (χ^2 de tendencia) (p = 0,003).

y superior a la descrita por el resto de los estudios publicados²⁵⁻²⁹. En todos estos trabajos la edad media de los pacientes fue superior a la de los incluidos en nuestro estudio, a excepción del trabajo de Sharma et al.²⁶, donde solo se incluyeron mujeres. Jang et al.³⁰ son los que encuentran una prevalencia más elevada de EAP en pacientes infectados por el VIH (11%), lo que quizá podría justificarse por la mayor edad de la población de estudio (edad media 48,4 años) y por la inclusión de pacientes con EAP sintomática. En los estudios de Periard et al.²³ y Palacios et al.²⁴ también se incluyeron pacientes de mayor edad ($\geq$ 40 y > 50 años, respectivamente) y sintomáticos, por lo que la prevalencia de EAP observada por ellos no es fácilmente comparable con la detectada en nuestra serie.

A diferencia de algunos trabajos que han mostrado una elevada prevalencia de ITB alto en pacientes infectados por el VIH²⁶⁻³⁰, nosotros hemos encontrado tan solo un caso de ITB > 1,40. Esta baja prevalencia de ITB alto es difícil de explicar, aunque podrían influir la menor edad de nuestra cohorte, la elección de un punto de corte de ITB más elevado que en otros estudios (1,40 vs. 1,30) y la exclusión de pacientes con síntomas de EAP. De todas formas,

conviene recordar que, aunque un ITB > 1,40 se ha asociado a un aumento de la mortalidad en la población no infectada¹⁵⁻¹⁷, solo el ITB bajo es un indicador fiable de aterosclerosis sistémica y EAP.

El sobrepeso (IMC 25,0-29,9), la obesidad (IMC $\geq$ 30,0) y el estadio clínico C de la infección por VIH (criterios definitorios de sida) fueron los únicos factores que se asociaron de forma independiente a la EAP demostrada mediante un ITB bajo en nuestro estudio. Dentro de los FRCV tradicionales, la HTA, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus se relacionaron también con la EAP en esta población, pero tal asociación no llegó a ser significativa en el análisis multivariable, quizá debido al reducido tamaño muestral. Aunque el 63,9% de nuestros pacientes eran fumadores, el tabaquismo no se identificó como factor de riesgo de EAP en esta serie. Esto, sin embargo, coincide con lo observado en otros trabajos previos^{24,27,28,30} e indica que, independientemente de los FRCV tradicionales, la propia infección por VIH podría contribuir al desarrollo de EAP en esta población⁶.

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en los pacientes con EAP fue muy elevada (77%), en comparación con aquellos que

Tabla 4

Análisis de regresión logística multivariable. Factores predictivos de enfermedad arterial periférica (ITB $\leq$ 0,90) en pacientes infectados por el VIH

Variable	p	OR ajustada	IC 95%	
			Inferior	Superior
<i>Modelo completo</i>				
Diabetes (sí vs. no)	0,311	2,52	0,42	15,10
HTA (sí vs. no)	0,431	1,85	0,40	8,56
Hipertrigliceridemia (sí vs. no)	0,415	1,74	0,46	6,60
Hipercolesterolemia (sí vs. no)	0,503	1,63	0,39	6,78
Estadio clínico CDC (C vs. AB)	0,179	2,38	0,67	8,41
Tiempo acumulado TAR	0,477	1,61	0,43	5,99
IMC (kg/m ²)	0,165			
25-29 vs. < 25	0,085	3,81	0,83	17,51
≥ 30 vs. < 25	0,104	4,08	0,75	22,26
<i>Modelo final</i>				
Diabetes (sí vs. no)	0,099	3,90	0,78	19,55
Estadio clínico CDC (C vs. AB)	0,050	2,95	1,00	9,83
IMC (kg/m ²)	0,045			
25-29 vs. < 25	0,050	4,21	1,00	18,78
≥ 30 vs. < 25	0,031	5,76	1,17	28,37

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; OR: odds ratio; TAR: tratamiento antirretroviral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. El modelo incluye las siguientes variables: diabetes, HTA, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, estadio clínico CDC, tiempo acumulado TAR e IMC.

presentaron un ITB normal (38,7%), lo que constituye una diferencia importante con anteriores estudios realizados en pacientes infectados por el VIH. Tan solo Sharma et al.²⁶ hallaron una asociación significativa entre sobrepeso e ITB alto, aunque tal asociación no pudo demostrarse en el grupo de ITB bajo, debido a su baja prevalencia (0,9%). Tanto la obesidad como el sobrepeso se han relacionado con la EAP en sujetos no infectados por el VIH³⁴⁻³⁶, aunque no son factores de riesgo establecidos de EAP, como edad, tabaquismo, HTA, diabetes o hipercolesterolemia^{14,19}.

En series previas de pacientes infectados por el VIH, Periard et al.²³ identificaron el recuento bajo de linfocitos CD4 (< 200 cél./ μ l) como factor de riesgo independiente de EAP, mientras que Olalla et al.²⁷ y Salas et al.²⁸ hallaron una asociación estadísticamente significativa entre el uso de IP y la presencia de un ITB alterado. En nuestro estudio, solo el estadio clínico C de la infección por VIH (criterios definitorios de sida) se ha mostrado como predictor independiente de EAP, y no hemos encontrado una asociación significativa entre la presencia de ITB bajo y el resto de los factores relacionados con la infección por VIH.

Las principales limitaciones del presente estudio son su reducido tamaño muestral y la falta de un grupo control de pacientes no infectados. La inclusión de un número relativamente elevado de pacientes no tratados previamente (*naïve*) (19%) y con interrupción del tratamiento (7,8%) en nuestra serie, podría haber influido en la prevalencia de EAP encontrada, limitando, incluso, la capacidad del estudio para detectar una posible asociación con el TAR. Se necesitarían estudios epidemiológicos más amplios, con grupos más homogéneos y con seguimiento a largo plazo para caracterizar mejor los factores de riesgo de EAP subclínica y determinar su pronóstico en pacientes infectados por el VIH.

En conclusión, los resultados de este estudio revelan que la prevalencia de EAP subclínica en pacientes infectados por el VIH es similar a la de la población general no infectada. Sin embargo, si tenemos en cuenta que la EAP es claramente dependiente de la edad²¹ y que la mayoría de los estudios epidemiológicos que han evaluado la prevalencia de EAP en la población general incluyeron individuos de mayor edad que la de los participantes en nuestro estudio, la prevalencia observada puede considerarse elevada. El sobrepeso, la obesidad y el estadio clínico avanzado de la infección por VIH (estadio C de los CDC) se asociaron significativamente con

un ITB bajo y comportan un mayor riesgo de EAP en esta población. En los pacientes infectados por VIH, la detección de un ITB bajo identifica a sujetos con alto RCV y justifica la instauración de medidas enérgicas para el control óptimo de los FRCV, e incluso la utilización de antiagregantes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores quieren expresar su gratitud a la Dra. Cristina Fernández Pérez (Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico Universitario de San Carlos, Madrid), por su ayuda en el análisis estadístico de los datos; y a Paloma González y María Luz Cachinero, auxiliares de la consulta de Medicina Interna del Hospital Universitario de Fuenlabrada, por su colaboración en el estudio.

Bibliografía

- Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Currier JS, Lundgren JD, Dube MP, et al. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation*. 2008;118:198-210.
- Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2506-12.
- Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet*. 2002;360:1747-8.
- Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr W, et al., DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723-35.
- Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, Craig Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS*. 2009;23:1059-67.
- Ye Y, Zeng Y, Li X, Zhang S, Fang Q, Luo L, et al. HIV infection: an independent risk factor of peripheral arterial disease. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:276-8.
- Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, Currier JS, Scherzer R, Biggs ML, et al. Pre-clinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-media thickness measurements from the FRAM study. *AIDS*. 2009;23:1841-9.
- Mooser V. Atherosclerosis and HIV in the highly active antiretroviral therapy era: towards an epidemic of cardiovascular disease? *AIDS*. 2003;17 Suppl 1:S65-9.
- Murphy R, Costagliola D. Increased cardiovascular risk in HIV infection: drugs, virus and immunity. *AIDS*. 2008;22:1625-7.
- Van Wijk JP, de Koning EJ, Cabezas MC, Joven J, op't Roodt J, Rabelink TJ, et al. Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1117-23.
- Mangili A, Gerrior J, Tang AM, O'Leary DH, Polak JK, Schaefer EJ, et al. Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults: a study using carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1482-9.
- Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1996;25:1172-81.
- Lijmer JG, Hunink MG, Van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol*. 1996;22:391-8.
- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease); endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113:463-654.
- Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1463-9.
- Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle-brachial index to all-cause and

- cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109:733–9.
17. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al., Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197–208.
 18. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1:S1–75.
 19. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2002;143:961–5.
 20. Zheng ZJ, Rosamond WD, Chambless LE, Nieto FJ, Barnes RW, Hutchinson RG, et al. Lower extremity arterial disease assessed by ankle-brachial index in a middle-aged population of African American and Whites: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Prev Med*. 2005;29 Suppl 1:42–9.
 21. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation*. 2004;110:738–43.
 22. Carbayo JA, Divisón JA, Escribano J, López-Abril J, López de Coca E, Artigao LM, et al. Using ankle-brachial index to detect peripheral arterial disease: prevalence and associated risk factors in a random population sample. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:41–9.
 23. Periard D, Cavassini M, Taffé P, Chevalley M, Senn L, Chapuis-Taillard C, et al. High prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2008;46:761–7.
 24. Palacios R, Alonso I, Hidalgo A, Aguilar I, Sánchez MA, Valdivieso P, et al. Peripheral arterial disease in HIV patients older than 50 years of age. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24:1043–6.
 25. Bernal E, Masiá M, Padilla S, Hernández I, Gutiérrez F. Low prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected patients with multiple cardiovascular risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:126–7.
 26. Sharma A, Holman S, Pitts R, Minkoff HL, Dehovitz JA, Lazar J. Peripheral arterial disease in HIV-infected and uninfected women. *HIV Med*. 2007;8:555–60.
 27. Olalla J, Salas D, Del Arco A, De la Torre J, Prada JL, Machín-Hamalainen S, et al. Ankle-branch index and HIV: the role of antiretrovirals. *HIV Med*. 2009;10:1–5.
 28. Salas D, Olalla J, Del Arco A, De la Torre J, Prada JL, Pombo M, et al. Factores asociados a índice tobillo-brazo alterado en una cohorte de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:533–6.
 29. Johns K, Saeedi R, John Mancini GB, Bondy G. Ankle brachial index screening for occult vascular disease is not useful in HIV-positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010;26:955–9.
 30. Jang JJ, Schwarcz AI, Amaez DA, Woodward M, Olin JW, Keller MJ, et al. Elevated osteoprotegerin is associated with abnormal ankle brachial indices in patients infected with HIV: a cross-sectional study. *J Int AIDS Soc*. 2010;13:12.
 31. 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.
 32. Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. 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.
 33. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral artery disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:305–11.
 34. Fine JJ, Hall PA, Richardson JH. Predictive power of cardiovascular risk factors for detecting peripheral vascular disease. *South Med J*. 2004;97:951–4.
 35. Makdisse M, Pereira AC, Brasil DP, Borges JL, Machado-Coelho GL, Krieger JE, et al. Hearts of Brazil Study and Peripheral Arterial Disease Committee of the Brazilian Society of Cardiology/Funcor. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91:370–82.
 36. Jakovljević B, Stojanov V, Lović D, Paunović K, Radosavljević V, Tutić I. Obesity and fat distribution as predictors of aortoiliac peripheral arterial disease in middle-aged men. *Eur J Intern Med*. 2011;22:84–8.