



UNIVERSIDAD DE A CORUÑA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA Y
RIESGO CARDIOVASCULAR
EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Memoria presentada para optar al grado
de Doctor en Medicina y Cirugía por

Yolanda Taboada Blanco

A Coruña, 2006



UNIVERSIDAD DE A CORUÑA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Don **Salvador Pita Fernández**, Catedrático de la Escuela Universitaria de A Coruña, Área de conocimiento de Medicina Preventiva y Salud Pública, como Director,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “**Arteriopatía Periférica y Riesgo Cardiovascular en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2**” realizado por Doña Yolanda Taboada Blanco, ha sido realizado bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad de A Coruña, lo que firmo para los efectos oportunos en A Coruña, a 1 de Septiembre del 2006.

Dr. Salvador Pita Fernández

**Para mis padres Pepe y Pilar,
mi marido Santi y,
sobre todo, para mi pequeña Nuria,
que son el tesoro más grande del mundo.**

AGRADECIMIENTOS

*En primer lugar mi agradecimiento al **Dr. Salvador Pita Fernández**, director de esta tesis, ya que sin su esfuerzo y colaboración nunca podría haber soñado con la realización de este trabajo, que se inició durante mi último año de residente siendo el mi tutor en el Centro de Salud de Cambre.*

*Mi más profundo agradecimiento a todo el personal del Centro de Salud de Cambre, desde los administrativos: **Roberto**, quien me aportaba todas las historias clínicas y me realizaba las fotocopias necesarias añadiendo más trabajo al que diariamente tenía; **Miguel**, quien pacientemente me cedía su silla de su puesto de trabajo para consultar en el ordenador las analíticas de los pacientes; **Eva y Natalia**, quienes informaban a los pacientes más despistados de donde me encontraba; a los compañeros médicos: **Dr. Ceferino**, **Dr. Louro** (director del centro, quien gustosamente me cedió una consulta para la realización de la prueba y me presto el Doppler del centro), **Dr. Serrano** (quien me informó de un diccionario de inglés para ser utilizado en el ordenador), **Dr. Bernardino** quienes informaban del trabajo que pretendía hacer para que los pacientes fuesen lo más receptivos posibles; al igual que mis añorados compañeros de promoción del Centro de Salud como la **Dra. Ana Puga**, **Dra. Menza**, **Dr. Emiliano** y **Dra. María de La Cámara** o los del siguiente año, los “R pequeños”, **Dra. Ana Arias**, **Dra. Ana Balado** (mi peque), **Dra. Lourdes Purriños**, **Dr. Leo Jáudenes**; y finalmente a las limpiadoras a las que a veces interfería en su labor al estar ocupando una consulta que debería estar libre. Gracias a todos.*

También mi agradecimiento a **Carlos González Guitián**, Bibliotecario del Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo por su orientación en la búsqueda bibliográfica y su ayuda a la hora de escribir las referencias bibliográficas.

Además, mi agradecimiento a mi amigo **Lito**, quien siempre estuvo cerca para resolver los problemas técnicos con el ordenador.

Y como no, gracias a los **pacientes**, ya que sin su colaboración no habría sido posible realizar dicho trabajo.

Mi más profundo agradecimiento a todos mis compañeros de promoción, los arriba mencionados que compartían el mismo Centro de Salud, y **Dra. Beatriz Arnao, Dra. Lorena Bembibre, Dr. Francisco Roca, Dr. Francisco López, Dr. María del Río, Dra. Maite Martín, Dr. Javier de Santiago, Dra. Marina Pérez, Dra. Maica España, Dra. Ana Gómez, Dra. Carla Vázquez**, y mi queridísimo amigo **Dr. Fernando Prieto** ya que sin su apoyo y motivación nunca habría iniciado este camino.

Y como no, a mi comadre, la **Dra. Mónica Mourelo**, con quien comencé a estudiar Medicina y con quien continua una profunda amistad.

Mi más grande agradecimiento a mis padres, **Pepe y Pilar**, ya que sin ellos yo no estaría aquí, ni me habría dedicado a esta profesión que he soñado desde los 3 años por motivos personales, y que siempre me han estado apoyando, hasta en los momentos más difíciles y a los que quiero profundamente.

Y durante la realización de este trabajo he tenido tiempo para tener el tesoro más grande de mi vida, mi hija **Nuria**, a la que no tengo palabras para expresar todo lo que siento por ella, pero que espero no defraudar en este viaje que hemos emprendido juntas. Y como no, gracias a quien lo ha podido hacer posible, mi marido **Santi**, quien ya compartió conmigo los inicios de la carrera, el MIR, la residencia y el principio del mundo laboral, por su paciencia.

ABREVIATURAS

| | |
|--------------|---|
| AC | Aclaramiento de creatinina |
| ACV | Accidente cerebrovascular |
| ADA | American Diabetes Association. Asociación Americana de Diabetes |
| AHA | American Heart Association. Asociación Americana del Corazón |
| CI | Cardiopatía isquémica |
| CP | Coeficiente de probabilidad |
| DM | Diabetes mellitus |
| EAP | Enfermedad arterial periférica |
| ECG | Electrocardiograma |
| ECV | Enfermedad cardiovascular |
| EEUU | Estados Unidos |
| FP | Falso positivo |
| FN | Falso negativo |
| HbA1c | Hemoglobina glicosilada |
| HTA | Hipertensión arterial |
| HVI | Hipertrofia ventricular izquierda |
| IAM | Infarto agudo de miocardio |
| IC | Intervalo de confianza |
| IECA | Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina |
| IMC | Índice de masa corporal ¹ |
| ITB | Índice tobillo- brazo |
| JNC | Joint National Committee |
| NCEP-ATP III | National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| OR | Odds ratio |
| PAPPS | Programa de actividades preventivas y de promoción de la salud |
| RCV | Riesgo cardiovascular |
| REGICOR | Registre Gironí de Coronariopaties |
| SCORE | Systematic Coronary Risk Evaluation |
| TAD | Tensión arterial diastólica |
| TAS | Tensión arterial sistólica |
| VP | Verdadero positivo |
| VN | Verdadero negativo |
| VPP | Valor predictivo positivo |
| VPN | Valor predictivo negativo |
| WHO-ISH | World Health Organization - International Society of Hypertension |

INDICE

INDICE:

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN | 1 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 8 |
| 2.1. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA | |
| 2.1.1. Definición..... | 9 |
| 2.1.2. Prevalencia..... | 10 |
| 2.1.3. Factores predisponentes..... | 10 |
| 2.1.3.1. Diabetes mellitus..... | 11 |
| 2.1.3.2. Hipertensión arterial..... | 12 |
| 2.1.3.3. Hiperlipidemia..... | 13 |
| 2.1.3.4. Tabaquismo..... | 13 |
| 2.1.4. Clínica de Enfermedad Arterial Periférica..... | 14 |
| 2.1.4.1. Síntomas..... | 14 |
| 2.1.4.2. Signos..... | 15 |
| 2.1.5. Diagnóstico de Enfermedad Arterial Periférica..... | 16 |
| 2.1.6. Diagnóstico diferencial..... | 16 |
| 2.1.7. Tratamiento..... | 16 |
| 2.1.7.1. Tratamiento médico..... | 17 |
| 2.1.7.2. Tratamiento quirúrgico..... | 18 |
| 2.2. DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR | |
| 2.2.1. Introducción..... | 20 |
| 2.2.2. Aspectos epidemiológicos de la Diabetes mellitus tipo 2..... | 21 |
| 2.2.3. Factores de riesgo cardiovascular..... | 23 |
| 2.2.3.1. Obesidad..... | 24 |
| 2.2.3.2. Hipertensión arterial..... | 26 |
| 2.2.3.3. Dislipemia..... | 27 |
| 2.2.3.4. Tabaquismo..... | 27 |
| 2.2.4. Valoración del riesgo cardiovascular..... | 28 |

| | |
|--|-----------|
| 3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO | 34 |
| 4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO | 36 |
| 5. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 38 |
| 5.1. ÁMBITO DE ESTUDIO..... | 40 |
| 5.2. PERIODO DE ESTUDIO..... | 41 |
| 5.3. TIPO DE ESTUDIO..... | 41 |
| 5.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN..... | 42 |
| 5.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN..... | 42 |
| 5.6. MEDICIONES E INTERVENCIONES..... | 42 |
| 5.6.1. Características antropométricas..... | 42 |
| 5.6.2. Antecedentes médicos..... | 43 |
| 5.6.3. Tratamiento actual de la diabetes..... | 43 |
| 5.6.4. Fondo de ojo..... | 43 |
| 5.6.5. Hipertrofia del ventrículo izquierdo..... | 43 |
| 5.6.6. Determinaciones analíticas..... | 44 |
| 5.6.7. Identificación de hipertensión arterial, hipercolesterolemia y tabaquismo..... | 46 |
| 5.6.8. Identificación de arteriopatía periférica..... | 48 |
| 5.6.9. Validación y concordancia de la claudicación como diagnóstico de arteriopatía periférica y validación de los diferentes modelos matemáticos para predecir arteriopatía periférica..... | 50 |
| 5.6.9.1. Sensibilidad..... | 51 |
| 5.6.9.2. Especificidad..... | 52 |
| 5.6.9.3. Valor predictivo positivo..... | 52 |
| 5.6.9.4. Valor predictivo negativo..... | 53 |
| 5.6.9.5. Cociente de probabilidades positivo..... | 54 |
| 5.6.9.6. Cociente de probabilidades negativo..... | 54 |
| 5.6.9.7. Índice Kappa..... | 56 |

| | |
|--|-----------|
| 5.6.10. Cálculo del riesgo coronario..... | 58 |
| 5.6.10.1. UKPDS..... | 59 |
| 5.6.10.2. FRAMINGHAM..... | 61 |
| 5.6.10.3. SCORE..... | 66 |
| 5.6.10.4. REGICOR..... | 69 |
| 5.6.10.5. DORICA..... | 73 |
| 5.6. JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL..... | 78 |
| 5.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 78 |
| 5.8. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA..... | 79 |
| 5.7. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES..... | 80 |
| 5.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO..... | 80 |
| 6. RESULTADOS..... | 82 |
| 6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES, ANTECEDENTES MÉDICOS, TRATAMIENTO ACTUAL DE LOS PACIENTES Y PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR..... | 83 |
| 6.2. CONTROL METABÓLICO, ANALÍTICO Y DE TENSIÓN ARTERIAL EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO..... | 88 |
| 6.3. PREVALENCIA DE ARTERIOPATÍA..... | 90 |
| 6.4. ACLARAMIENTO DE CREATININA..... | 100 |
| 6.5. CONCORDANCIA ENTRE LA MANIFESTACIÓN CLÍNICA DE CLAUDICACIÓN Y LA PRESENCIA DE ARTERIOPATÍA. VALIDEZ DE CLAUDICACIÓN COMO MANIFESTACIÓN CLÍNICA DEL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA..... | 105 |
| 6.6. RIESGO CARDIOVASCULAR SEGÚN DIFERENTES MODELOS MATEMÁTICOS..... | 110 |
| 6.7. VALIDEZ DE LOS DIFERENTES MODELOS PARA PREDECIR ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA..... | 113 |

| | |
|---------------------------------|------------|
| 6.8. RESUMEN DE RESULTADOS..... | 128 |
| 7. DISCUSIÓN | 135 |
| 8. CONCLUSIONES..... | 163 |
| 9. ANEXO | 166 |
| 10. BIBLIOGRAFÍA..... | 169 |

1. RESUMEN

I

- Objetivos:

Determinar el control metabólico, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, la prevalencia de arteriopatía periférica, y riesgo cardiovascular según diferentes modelos matemáticos de los pacientes diabéticos estudiados.

Determinar la concordancia entre la claudicación referida por el paciente y la presencia de arteriopatía periférica, así como la validez de los diferentes modelos matemáticos de riesgo cardiovascular para predecir arteriopatía.

- Material y métodos:

Ámbito de estudio: Pacientes diabéticos del Centro de Salud de Cambre. A Coruña.

Periodo de estudio: Febrero/04-marzo/05

Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus

Criterios de exclusión: Pacientes que no han querido participar

Mediciones e intervenciones:

Se han estudiado las variables: edad, sexo, peso, talla, IMC, control analítico de lípidos, hemoglobina glicosilada, glucemia, tensión arterial sistólica y diastólica, creatinina, tabaquismo, cardiopatía isquémica, retinopatía diabética e hipertrofia de ventrículo izquierdo por ECG. Para la estimación de los controles analíticos y de tensión arterial se realizó la medida de tres determinaciones.

Se calculó el índice tobillo- brazo por doppler en todos los pacientes.

Se cuantificó el riesgo cardiovascular según los modelos matemáticos: UKPDS, FRAMINGHAM, SCORE, REGICOR Y DORICA.

Tamaño muestral: Selección aleatoria de 339 pacientes ($\alpha= 0.05$), precisión $\pm 2,94\%$

Análisis estadístico:

Estudio descriptivo de las variables incluidas en el estudio.

Análisis de regresión logística para predecir la presencia de variables asociadas a la arteriopatía periférica.

Cálculo de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad para estudiar la validez de la claudicación y de los diferentes modelos matemáticos para predecir arteriopatía periférica.

- Resultados:

Características generales, antecedentes médicos, tratamiento actual y prevalencia de factores de riesgo cardiovascular.

La prevalencia más elevada de los factores de riesgo cardiovascular corresponde a la HTA (59,9%) seguido de la hipercolesterolemia (52,2%) y obesidad (47,8%). La prevalencia del tabaquismo actual 11,8%. Han presentado infarto el 7,4%, angor el 15,6% y ACV el 6,8%. La prevalencia de retinopatía diabética es del 20,1% y de hipertrofia ventricular izquierda del 5,5%. El tratamiento con antidiabéticos orales solos es el más frecuente (con un 48,7%).

La prevalencia de HTA, hipercolesterolemia y obesidad es más elevada en mujeres que en los hombres.

Control metabólico, analítico y de tensión arterial en el momento del estudio

El 61,1% presenta una hemoglobina glicosilada $\leq 7,3$

El 88,1% glucemia > 110 , el 28,9 % colesterol > 220 , el 3,1% HDL colesterol < 35 , el 17,6% LDL colesterol > 150 , el 22,6% creatinina $>1,1$.

La prevalencia de HTA detectada en el momento de la exploración es del 55%. De los hipertensos conocidos el 69,5% estaban mal controlados. De los que no se sabían hipertensos el 33,3% lo eran.

De los pacientes hipercolesterolémicos conocidos el 48,9% estaban mal controlados. De los que no se sabían hipercolesterolémicos el 39,1% lo eran.

Prevalencia de arteriopatía

La prevalencia de claudicación es del 9,2%

La prevalencia de arteriopatía periférica de grados IIa y superior es del 29,2% (95% IC 24,5-34,4). Ajustando por IAM previo, edad, exfumador, HVI e IMC la variable con un efecto independiente para predecir la probabilidad de arteriopatía son la edad (OR = 1,15), y el ser exfumador (OR =3,86).

I

Aclaramiento de creatinina

El 46,6 % de los hombres y el 36,8% de las mujeres tienen una función renal normal y tienen insuficiencia renal moderada 8,4% de los hombres y 18,7% de las mujeres.

Ajustando por las variables: edad, IMC, media de las 3 últimas determinaciones de colesterol total, media de las 3 últimas determinaciones de TAS, media de las 3 últimas determinaciones de HbA1c, tiempo de evolución de la DM, fumar o no en el momento actual y cociente de riesgo (colesterol total/ HDL colesterol) las variables que modifican significativamente el aclaramiento de creatinina son la edad, IMC, años de evolución de la enfermedad y el ser fumador actual. El 73% de la variabilidad en el aclaramiento de creatinina se explica por las variables introducidas en el modelo

Concordancia entre la manifestación de claudicación y la presencia de arteriopatía. Validez de claudicación como manifestación clínica del diagnóstico de arteriopatía periférica:

La concordancia entre los diferentes grados de arteriopatía medida por doppler y la presencia de claudicación es sustancial cuando se consideran los grados IIb, III, IV (índice de Kappa 0,79). La concordancia disminuye cuando se utilizan los grados IIa, IIb, III, IV (índice de Kappa 0,31) y la concordancia es mínima cuando se utilizan los grados I, IIa, IIb, III, IV (índice de Kappa 0,06). En todos los casos el estadístico de Kappa ha sido estadísticamente diferente de cero.

La sensibilidad de la claudicación para predecir arteriopatía se va incrementando a medida que aumenta la severidad de la arteriopatía llegando a 78,6%. La especificidad se mantiene entorno al 97%. El cociente de probabilidad positivo asciende desde 5,67 hasta 36,1.

Riesgo cardiovascular según diferentes modelos matemáticos.

La media más elevada de la puntuación de los diferentes modelos matemáticos para predecir riesgo cardiovascular corresponde al UKPDS seguido del Framingham.

La prevalencia de riesgo alto más elevado corresponde al UKPDS (punto de corte 20 o más) (49,4%) seguido del Framingham (36,3%), del REGICOR (punto de corte 10 o más) (30,2%), del SCORE (28,2%) y del DORICA (12,5%).

Validez de los diferentes modelos para predecir arteriopatía periférica

El modelo que mejor predice la presencia de arteriopatía periférica es el UKPDS. Con la ecuación de UKPDS (punto de corte 20) objetivamos que la sensibilidad de un resultado positivo para predecir arteriopatía periférica aumenta entre tener o no arteriopatía a la presencia de arteriopatía severa desde 49,43% hasta 91,67% y la especificidad se mantiene entre los

valores de 50,63% y 54,95%. El valor predictivo positivo va de 68,80% hasta 22%. La razón de verosimilitud positiva va desde 1 hasta 1,86.

El modelo que mejor predice la probabilidad de arteriopatía severa (grados IIb, III, IV) en pacientes que no han tenido cardiopatía isquémica, calculando el área bajo la curva es el UKPDS (0,87), seguido del Framingham (0,83), SCORE (0,79), REGICOR (0,73) y DORICA (0,69).

- Conclusiones:

1. Existe una alta prevalencia de factores de riesgo susceptibles de ser modificados: obesidad, sobrepeso, HTA, hipercolesterolemia y tabaquismo en este grupo de pacientes consistente con lo publicado en la literatura.

2. La mayoría de los pacientes tienen la HbA1c por debajo de valores normales.

3. Este estudio pone de manifiesto que menos de la mitad de los hipertensos e hipercolesterolémicos no eran conocidos, y la mitad de los pacientes tratados estaban mal controlados.

4. La prevalencia del grado IIa, IIb, III, IV (ITB < 0,9) del 29,2% es consistente con lo publicado en la literatura.

5. Las variables asociadas a arteriopatía grado IIb, III, IV en el análisis univariado son la edad, el ser exfumador, el número de cigarrillos al día, el nivel de creatinina y el ácido úrico.

6. Ajustando por IAM previo, edad, exfumador, HVI e IMC la variable con un efecto independiente para predecir la probabilidad de arteriopatía son: la edad (OR =1,15) y el ser exfumador (OR =3,86).

7. La mayoría de los pacientes tienen una buena función renal que se correlaciona exponencialmente con la edad y linealmente con el tiempo de evolución de la diabetes. Así mismo, existe correlación inversa entre el aclaramiento de creatinina y la presencia de arteriopatía.

8. Ajustando por: edad, IMC, colesterol total, TAS, HbA1c, tiempo de evolución de la DM, fumar o no en el momento actual y cociente de riesgo las variables que modifican significativamente el aclaramiento de creatinina son la edad, IMC, años de evolución de la enfermedad y el ser fumador actual.

9. Los índice tobillo/brazo se correlacionan claramente con la presencia de claudicación referida por el paciente

10. La concordancia entre los diferentes grados de arteriopatía medida por doppler y la presencia de claudicación es sustancial cuando se considera el grado IIb, III, IV.

11. La sensibilidad de la claudicación para predecir arteriopatía y el cociente de probabilidad positivo se incrementan a medida que aumenta la severidad de la arteriopatía.

12. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan un riesgo elevado de evento coronario según el modelo UKPDS, dicha prevalencia es inferior con el resto de los diferentes modelos

13. Existe una gran variabilidad entre los diferentes modelos matemáticos no solo para predecir riesgo cardiovascular sino para predecir la arteriopatía periférica.

14. El modelo matemático que mejor predice la presencia de arteriopatía periférica es el UKPDS seguido del Framingham.

2. INTRODUCCIÓN

|

2.1. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

2.1.1. Definición

La **Enfermedad Arterial Periférica (EAP)** o arteriosclerosis obliterante es un término usado para describir la arteriosclerosis que implica a las arterias que abastecen a los miembros inferiores. Se produce un estrechamiento de la luz de las arterias que limita la cantidad de sangre que es capaz de pasar a los tejidos distales¹⁻⁶. El desarrollo de la circulación colateral permite que la isquemia tisular no se manifieste hasta que la obstrucción supere el 70% de la luz del vaso⁷.

Es una enfermedad que no solo afecta a miembros inferiores sino a la vida en si misma, ya que la EAP es una manifestación de aterosclerosis difusa y severa⁸⁻¹⁰, debido a que varios de los factores de riesgo de EAP predisponen al desarrollo de la aterosclerosis sistémica. La identificación de la EAP incrementa la probabilidad de coexistencia con enfermedad coronaria y cerebrovascular y, aunque dichas complicaciones son más altas en personas con EAP más severa, todavía hay un riesgo importante en personas con una moderada o incluso enfermedad asintomática^{3,4,11-16}. La EAP está cada vez más reconocida como un fuerte predictor de la mortalidad y morbilidad de los eventos ateroscleróticos^{5,8,9,17-25}, alcanzando una mortalidad del 30% en 5 años y del 50% en 10 años^{26,27}. Comparando pacientes con EAP con pacientes sin EAP, el riesgo relativo de muerte coronaria es de 6,6²⁸.

2.1. 2. Prevalencia

La EAP afecta a más de 27 millones de personas en Norteamérica y Europa²⁶ y aproximadamente entre 8-12 millones de personas en los EEUU^{31,32}, es decir, afecta al 12% de la población de EEUU^{8,12}.

La prevalencia de la EAP en personas de más de 55 años es del 10%-25%. Se incrementa con la edad (3% en > 55, 11% en >65 y 20% en > 75 años²). El 70-80% de los individuos afectados son asintomáticos (más en mujeres); y solo una minoría requieren revascularización o amputación²⁹.

La prevalencia es igual en hombres que en mujeres^{13,17,30,31}, ya que aunque las mujeres habían demostrado tener una incidencia más baja de enfermedad vascular, ésta va aumentando según la mujer progresa a través de la menopausia llegando a alcanzar una incidencia similar a los hombres. Las mujeres con EAP a menudo presentan un retraso en el diagnóstico, una alta incidencia de enfermedad asintomática, y un escaso resultado después de las intervenciones. Estas diferencias son atribuidas a diferencias anatómicas y hormonales. Se cree que la deficiencia estrogénica es en parte el principal responsable del aumento del riesgo de desarrollar la enfermedad vascular después de la menopausia, y por ello, la terapia hormonal sustitutiva es considerada como un método para prevenir la progresión de la enfermedad vascular^{21,32}.

2.1.3. Factores predisponentes

Los factores potencialmente modificables que predisponen al desarrollo y progresión de la EAP tanto sintomática como asintomática incluyen la diabetes mellitus (DM), la hipertensión (HTA), la hiperlipidemia y el ser fumador.

2.1.3.1. Diabetes mellitus

La DM es considerada como uno de los factores de riesgo más grandes del desarrollo de la EAP, por lo que, cuando existe, el progreso es más severo y rápido que en los no diabéticos. La detección temprana de EAP en pacientes diabéticos es importante, pero puede ser complicado por la presencia de neuropatía y calcificación de las arterias ya que los síntomas isquémicos no son percibidos por los pacientes y el índice tobillo- brazo (ITB) no está reducido³³.

La DM está presente en el 41% de los pacientes con EAP²². Recientemente, la prevalencia estimada de EAP en pacientes con DM por encima de los 50 años ha sido establecida entre el 25 y 30 %^{11,34}. El riesgo de sufrir EAP en pacientes diabéticos es aproximadamente 4 veces más que en pacientes no diabéticos³⁵, y se incrementa con la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad, con un porcentaje aproximadamente igual para hombres y mujeres. Tiende a afectar principalmente a arterias de tibia y peroné³⁶. La arteriopatía diabética, que abarca disfunción endotelial, inflamación, hipercoagulabilidad, cambios en el flujo sanguíneo, y anormalidades plaquetarias, contribuye a la temprana evolución de estos eventos^{37,38}.

La DM es la principal causa de amputación. El riesgo de amputación es 15 veces más en pacientes diabéticos, ya que 5 de cada 6 amputaciones son diabéticos³⁹.

El objetivo del tratamiento médico es retrasar la destrucción de la microcirculación antes, durante y después de la restauración del suficiente flujo sanguíneo a través de las lesiones de macrocirculación por angioplastia y/o cirugía⁴⁰. El buen control de la glucemia, esencial parte del manejo de la diabetes, no parece aportar más que un modesto beneficio en la prevención de las complicaciones vasculares periféricas de la diabetes. El tratamiento con inhibidor de la 3- fosfodiesterasa, cilostazol, ha demostrado mejorar significativamente las distancias caminadas y el perfil plasmático de los lípidos. Por otro lado, el cilostazol tiene una

acción antiagregante, lo cual es beneficioso en la diabetes ya que la hiperglucemia está asociada con el incremento de la agregabilidad de las plaquetas.

La revascularización en pacientes diabéticos con isquemia crítica de miembros es compleja y está asociada a peores resultados que en pacientes no diabéticos. El by-pass que utiliza la vena safena es el que obtienen la revascularización más duradera y efectiva¹¹. Mientras que la revascularización quirúrgica tiene mejores evidencias en pacientes con alto riesgo de complicaciones quirúrgicas, la angioplastia transluminal percutánea puede ser la mejor opción³³ en aquellos pacientes con enfermedad proximal con estenosis de pequeños segmentos¹¹.

La mayoría de los pacientes con DM mueren de complicaciones de aterosclerosis, debiendo recibir intervenciones preventivas intensivas para reducir su riesgo cardiovascular (RCV)²³.

I

2.1.3.2. Hipertensión.

La HTA es un importante factor de riesgo para las alteraciones vasculares, incluida la EAP. De los hipertensos, alrededor del 2-5% tienen claudicación intermitente, cuya prevalencia se incrementa con la edad. Por otro lado, el 35-55% de los pacientes con EAP presenta HTA.

Los pacientes que padecen HTA y EAP tienen un enorme aumento de riesgo de infarto de miocardio y cerebral. Como el riesgo es tan alto en los pacientes con EAP, el objetivo más importante es la disminución del RCV global en cada paciente antes que centrar la atención en el control de la tensión arterial, y en la reducción de los síntomas de EAP. Por lo tanto debería considerarse el tratamiento antiagregante, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y las estatinas^{19,24}.

2.1.3.3. Hiperlipidemia

El colesterol juega un papel importante en la aterogénesis. El éster de colesterol transportado por las partículas de lipoproteínas de baja densidad se acumula en la placa aterosclerótica⁴¹. Los estados dislipémicos asociados con la enfermedad aterosclerótica prematura y con un alto RCV se caracterizan por un exceso de concentración circulante de lipoproteínas aterogénicas, por lo que se favorece el depósito arterial de colesterol y se acentúa la aterogénesis⁴².

Sin embargo, los niveles de colesterol total y LDL colesterol no son siempre útiles marcadores para distinguir pacientes con o sin enfermedad cardiovascular (ECV). Los marcadores lipídicos que mejor pronostican ECV son los niveles bajos de HDL colesterol⁴¹.

Para ayudar a prevenir la ECV, muchos pacientes necesitan una terapia modificadora de los lípidos⁴¹.

I

2.1.3.4. Tabaquismo

El fumar es un potente factor de riesgo para la EAP sintomática, con una importante y consistente relación dosis-respuesta⁴³. La historia de fumador (>10 paquetes por año) está presente en el 63% de los pacientes con EAP²².

Múltiples mecanismos fisiopatológicos que incluyen anomalías en la función endotelial, en el metabolismo de las lipoproteínas, en la coagulación y en la función plaquetaria, explican la prevalencia de aterosclerosis en los fumadores.

El dejar de fumar decrece el riesgo de morbimortalidad cardiovascular, pudiendo mejorar la capacidad funcional en estos pacientes⁴³. A pesar de la persistencia de alto riesgo para EAP en exfumadores, los programas de control del tabaco deberían continuar apoyando el cese de fumar (con asesoramiento, sustitutivos de la nicotina y bupropion⁴³), pero centrándose incluso más en la prevención de que futuras generaciones nunca empiecen a fumar⁴⁴.

2.1.4. Clínica de la EAP

2.1.4.1 Síntomas

El síntoma cardinal de la EAP es la claudicación intermitente, pero la mayoría de los pacientes son asintomáticos. Su prevalencia aumenta regularmente con la edad, y con el aumento de la expectativa de vida (siendo entre el 2-7% de los hombres y entre el 1-2% de las mujeres por encima de los 50 años^{4,45}). En EEUU afecta al 12% de la población (aproximadamente de 4 a 5 millones de individuos⁴⁶), asociándose a un incremento de la mortalidad y a una disminución del estado funcional y calidad de vida^{3,46,47}.

Los principales factores de riesgo de la EAP son la edad avanzada, el tabaquismo y la diabetes mellitus^{9,48}.

La claudicación intermitente se origina durante el ejercicio cuando la demanda de sangre y oxígeno de los músculos del esqueleto excede la aportada^{1,25}. Es la incapacidad de caminar una distancia concreta debido a malestar o dolor en los músculos de la pierna y que generalmente se resuelve con el reposo. La distancia de la marcha a la que aparece suele ser constante, y se acorta ante una pendiente o al subir escaleras. La claudicación es distal a la localización de la lesión obstructiva⁷.

La severidad de la enfermedad varía desde pacientes que están asintomáticos a aquellos en los que los síntomas son persistentes³. El empeoramiento ocurre aproximadamente en el 16%, siendo necesaria la cirugía by-pass en el 7% y la amputación en el 4%^{25,28,48}.

Es una enfermedad que se subestima⁹, ya que el diagnóstico resulta difícil por la presencia de neuropatía autonómica o vegetativa y sensitiva periférica, al no describir de forma adecuada el dolor, refiriendo solo que tienen que dejar de caminar⁴⁹.

Cuando la enfermedad progresa el paciente quizá sufra dolor en reposo o isquemia crítica de miembros⁵⁰. Ocurre en el 1 % de los casos^{28,48}, siendo su incidencia aproximadamente de 500- 1000 millones de personas por año, con una tasa mayor entre sujetos mayores, fumadores y diabéticos. El término de isquemia crítica de miembros se refiere a una condición caracterizada por isquemia crónica con dolor en reposo, úlceras o gangrena en una o ambas extremidades atribuibles objetivamente a la enfermedad arterial oclusiva a múltiples niveles. Requiere un manejo agresivo, incluyendo la angiografía y la revascularización por angioplastia percutánea o cirugía.

La tasa de amputaciones primarias abarca desde 10% al 40%, es decir, 150.000 amputaciones anuales en EEUU, con una mortalidad perioperatoria debido a las comorbilidades del 5-10% si son por debajo de la rodilla, y sobre el 50% si la amputación es por encima de la rodilla²⁸.

Los pacientes con isquemia crítica de miembros tienen más de tres veces más riesgo de infarto de miocardio, de infarto cerebral y de muerte cardiovascular que pacientes con claudicación intermitente. Debido a su negativo impacto en la calidad de vida y a su pobre pronóstico, la prevención de la isquemia crítica de miembros es de sumo interés^{28,62,63}.

La mortalidad esta entre 3-5% por año en aquellos con claudicación intermitente y 20% por año en aquellos con isquemia crítica.

2.1.4.2. Signos

Los signos físicos incluyen signos tróficos de isquemia y disminución de pulsos periféricos. Las úlceras isquémicas usualmente involucran la punta de los dedos de los pies o el talón del pie, y son típicamente dolorosos a la elevación y más molestos por la noche²⁸.

2.1.5. Diagnóstico de la EAP

En formas no coronarias, la EAP es fácilmente diagnosticada ambulatoriamente de forma no invasiva usando el **índice tobillo-brazo (ITB)**. El ITB es la herramienta más sensible y específica¹¹ para valorar el riesgo global^{4,13,18,22,23,53-55}.

Un ITB < 0,9 es un signo definitivo de EAP^{9,28,29}, valores entre 0,5 y 0,9 son comunes en la claudicación intermitente⁴. Un ITB < 0,9 indica la afectación de las arterias de las extremidades inferiores y que existe un significativo aumento del riesgo de ECV, en particular el infarto de miocardio y cerebral.

Este simple examen debería realizarse en personas de mediana edad y mayores con un RCV medio y alto para definir más exactamente su estado de salud⁵⁶. En las mujeres el ITB detecta sobre 3-5 casos más que aquellos diagnosticados solo por la historia de claudicación intermitente³⁰.

La **angiografía** estaría indicada para trazar la extensión y localización de la patología arterial previa a la revascularización^{25,28}.

2.1.6. Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de claudicación intermitente se deberían considerar etiologías como artritis, estenosis del canal espinal, radiculopatía, claudicación venosa o procesos inflamatorios²⁵.

2.1.7. Tratamiento de la EAP

El objetivo del tratamiento es reducir los síntomas isquémicos, aliviar la incapacidad, mejorar la capacidad funcional, prevenir la progresión a gangrena o amputación, y prevenir eventos cardiovasculares y cerebrales⁴.

La actual estrategia de tratamiento para la EAP sintomática incluye modificaciones agresivas de los factores de riesgo de ECV como el tratamiento de la DM e HTA, la normalización de los niveles de LDL- colesterol y el dejar de fumar^{3,5,6,8,10,16,21,23,25}. Hay suficiente evidencia para recomendar modificaciones del estilo de vida, dejar de fumar, aumentar el ejercicio y mejorar la dieta como parte del tratamiento para la reducir el riesgo⁵⁶⁻⁵⁸

El abordaje terapéutico de la EAP, tanto médico como quirúrgico, se reseña brevemente a continuación:

2.1.7.1. Tratamiento médico.

El tratamiento médico de estos pacientes con claudicación incluye ejercicios de rehabilitación y fármacos^{57,59}.

Los beneficios de programas supervisados de ejercicios de caminar han sido consistentemente demostrados en personas con EAP y constituyen una terapia importante para los pacientes^{8,23,25,46,47}.

Todos los pacientes deberían recibir terapia antiagregante (aspirina, clopidogrel) para prevenir eventos isquémicos tanto cardiacos como cerebrales, reestenosis o reoclusiones después de revascularización, y posiblemente también para prevenir la progresión de la misma enfermedad arterial. Además se deberían prescribir IECAs en pacientes de alto riesgo como los pacientes diabéticos⁶⁰ y beta bloqueantes si la enfermedad arterial coronaria está presente^{8,15,20,23,25}.

La terapia con aspirina es recomendada a lo largo de la vida en pacientes con isquemia crónica de los miembros independientemente de manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular⁶¹. En ensayos en pacientes con riesgo de eventos isquémicos donde se compara el clopidogrel con la aspirina, el clopidogrel estaba asociado a una reducción global del riesgo del 8,7% (p = 0,043) en infarto de miocardio, infarto cerebral y muerte vascular. Estos

resultados demostraron que en los pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica, incluyendo la EAP, la administración durante largo tiempo de clopidogrel es efectiva en la prevención de eventos isquémicos. Tanto la aspirina como el clopidogrel son agentes antiagregantes de elección para reducir los eventos ateroscleróticos en pacientes con EAP^{4,10}.

El cilostazol, un nuevo antiagregante, antitrombótico, disminuye los síntomas de claudicación intermitente en aquellos que no responden a medidas conservadoras y que no son candidatos a intervención quirúrgica o endovascular⁶¹.

Los factores de crecimiento angiogénico han demostrado preliminarmente éxito en pacientes con dolor en reposo y úlceras isquémicas. Están siendo investigados para el uso de pacientes con claudicación intermitente³.

Además, la EAP merece un tratamiento preventivo agresivo que incluye fármacos para disminuir los lípidos (principalmente estatinas). Las estatinas no solo disminuyen el riesgo de eventos vasculares, sino que también mejoran los síntomas asociados a la EAP (claudicación intermitente^{15,52}), y disminuyen la mortalidad quirúrgica. Además necesitaríamos usar un fármaco que disminuyera los lípidos de manera que consiguiera el objetivo del LDL-colesterol y beneficios de diferentes modos de acción. Las estatinas ejercen un efecto beneficioso pleiotrópico sobre la hemostasis, los marcadores de la vasculatura e inflamatorios. También hay evidencias de que mejoran la función renal⁶².

2.1.7.2. Tratamiento quirúrgico

Está demostrado que determinados pacientes con síntomas de claudicación pueden beneficiarse de intervenciones por catéter, requiriendo la mayoría de los pacientes con EAP con isquemia crítica de miembros procedimientos de revascularización^{3,15,20,57,60}.

Las indicaciones de angioplastia en miembros inferiores, preferiblemente con stent o by-pass son¹¹:

1. claudicación incapacitante en personas que interfiere con su trabajo o estilo de vida.
2. salvar extremidades en personas con isquemia que amenaza dicha extremidad manifestándose como dolor en reposo, úlceras y/o infecciones o gangrena.
3. impotencia vascular.

La elección de la intervención es dependiente de la anatomía de la lesión estenótica u oclusiva. Las intervenciones percutáneas son apropiadas cuando la lesión es focal y corta pero lesiones más largas deben ser tratadas con revascularización quirúrgica para alcanzar resultados aceptables más tiempo^{59,60,63}. De todas formas, la amputación debería llevarse a cabo si el tejido perdido progresa más allá de puntos salvables, si la cirugía presenta demasiado riesgo, si la esperanza de vida es muy baja o si las limitaciones funcionales obvian el beneficio del miembro salvado¹⁵.

2.2. DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

2.2.1 Introducción

La **DM** es una de las enfermedades con mayor repercusión sociosanitaria, debido a su elevada prevalencia, al impacto de las complicaciones crónicas de la enfermedad y al papel que desempeña como factor de riesgo de la patología cardiovascular⁶⁴.

Es una enfermedad crónica que implica trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de las grasas. Abarca un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultante de los defectos en la secreción de insulina, de su acción o de ambos.

Alrededor del 90-95% de los diabéticos son **tipo 2**, que se caracterizan por una combinación de la acción de resistencia a la insulina y una inadecuada respuesta secretoria compensatoria de la misma (son las 2 principales alteraciones que conducen al desarrollo de intolerancia a la glucosa)⁶⁵. La mayoría de estos pacientes son obesos, y dicha obesidad causa algunos grados de resistencia a la insulina (la relación entre obesidad, resistencia a la insulina y ECV parece desarrollarse a una relativa edad temprana)^{66,67,68}.

Afecta principalmente a la población de edad media y avanzada, con un fuerte componente genético⁶⁹.

2.2.2. Aspectos epidemiológicos de DM tipo 2

La prevalencia de la DM tipo 2 está aumentando en el mundo entero⁷⁰, alcanzando el 12-14% en poblaciones occidentales por encima de los 40 años^{71,72}, y el 90 % de los 17 millones de americanos con DM^{73,74}. En España, la prevalencia es del 6-10% según el grupo de edad y la zona estudiada: en los pacientes entre 30 y 65 años se estima en 6,5% y entre 30-89 años en 10,3%. La incidencia es de 8/1000 personas por año^{64,75}.

La mitad de los pacientes que padecen DM no son diagnosticados^{11,76,77}. Esto es debido a que la DM puede ser asintomática durante años, mientras la hiperglucemia daña los principales órganos antes del desarrollo de una DM franca^{73,78}. La hiperglucemia tiene una influencia tóxica directa sobre la pared arterial por el aumento de la acumulación irreversible de los productos finales de la glicosilación, que secundariamente provoca la disfunción endotelial³⁵. Los pacientes con DM tipo 2 no diagnosticada tienen un incremento significativo del riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) y enfermedad vascular periférica. Además, tienen una gran probabilidad de tener obesidad, HTA y dislipemia^{67,68}.

Las últimas proyecciones de la Federación Internacional de Diabetes sugieren que actualmente 190 millones de personas en todo el mundo tienen DM tipo 2⁷⁹, y se espera que se incremente hasta 300 millones en el año 2025^{73,80,81}, lo que representa un aumento de 5-6 millones de casos nuevos cada año⁶⁹. Este incremento en el número de pacientes se podría deber a que hay países que están experimentando un importante desarrollo socio-económico⁸¹, y aunque la razón se desconoce, la genética puede intervenir. Actualmente, la teoría más interesante es dada por la malnutrición intrauterina, con el consecuente bajo peso al nacer que predispone para una DM tipo 2 tardía y otros desordenes del síndrome metabólico⁸².

La DM está asociada con un amplio rango de comorbilidades y complicaciones, como la retinopatía (32%) y pérdida de visión, la neuropatía periférica (25%), la nefropatía (23%) y enfermedad renal terminal, la ECV y las amputaciones de extremidades inferiores debido al pie

diabético. Dichas amputaciones se deben a que la enfermedad vascular periférica tiene predilección por los segmentos distales de las arterias de los miembros inferiores, donde la cirugía reconstructiva es complicada o imposible. Además, el daño endotelial, la glicosilación no enzimática y polineuropatía dirigirían el deterioro del remodelado y de la formación vascular colateral⁸³.

A largo plazo, todas estas complicaciones médicas disminuyen la expectativa de vida de la población afectada y causan un deterioro físico que conduce a la incapacidad del paciente. La prevalencia de dicha incapacidad en la población diabética es la suma de todas las complicaciones diabéticas y la duración del proceso⁸⁰.

La asociación de la DM con aquellos pacientes que requieren intervenciones quirúrgicas aumenta la morbimortalidad perioperatoria. Evidentemente la monitorización intensiva de la glucemia y la administración de infusiones de insulina están asociadas con la mejora de la morbimortalidad perioperatoria⁷¹.

En España, la DM es una de las causas más importantes de muerte prematura entre los adultos, ocupando el tercer lugar para las mujeres y el séptimo para los hombres⁶⁴. La ECV es la principal causa de mortalidad en estos pacientes. El Instituto Nacional de Estadística ha indicado que representa el 34,1% del total de las defunciones, destacando en los hombres la mortalidad por cardiopatía isquémica y en las mujeres por enfermedad cerebrovascular⁸⁴.

Numerosos estudios experimentales y epidemiológicos han sugerido que la hiperinsulinemia acelera el desarrollo de aterosclerosis siendo responsable de la mayoría de los casos de ECV⁸⁵. Es decir, en las personas con DM tipo 2 e intolerancia a la glucosa, se produce un aumento de la incidencia de aterosclerosis y ECV, y por tanto, un incremento de la mortalidad por cardiopatía coronaria⁸⁶. El riesgo de mortalidad de los pacientes diabéticos es el mismo que el de los no diabéticos que han sufrido un infarto de miocardio (IAM) (20%) y se triplica en aquellos pacientes diabéticos que ya han sufrido un IAM⁷⁵. En estos enfermos, el

IAM aparece más tempranamente, es de peor pronóstico, llega a ser silente hasta en un 46 % de los casos y su evolución se caracteriza por una mayor incidencia de fallo de bomba y muerte súbita. Igualmente, la miocardiopatía diabética también presente en estos enfermos produce una disfunción ventricular izquierda que afecta a la función diastólica, lo que unido a otros factores asociados como la enfermedad renal y, probablemente, la neuropatía autónoma cardiovascular, contribuyen a una mayor mortalidad cardiovascular⁸⁴.

Como se ha demostrado que los pacientes diabéticos, aún sin historia previa de cardiopatía isquémica (CI), tienen el mismo riesgo de padecer eventos cardíacos que los pacientes no diabéticos con historia previa de IAM^{87,88}, el National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP- ATP III) ha introducido el concepto de equivalente de riesgo de cardiopatía isquémica para la DM⁸⁹. La American Heart Association (AHA) afirma que la DM es una ECV⁹⁰. Debido a ello, el 80% de todas las muertes relacionadas con la DM son atribuibles a las manifestaciones macrovasculares de la enfermedad^{91,92}. Además, algunos estudios demostraron que la duración de la DM incrementaba el riesgo de muerte por enfermedad cardíaca independiente de la existencia de otros factores de riesgo⁹³.

Por lo tanto, la DM es considerada como un factor de riesgo independiente de las enfermedades cardio y cerebrovasculares. Comparando con pacientes no diabéticos presentan al menos el doble de infarto cardíaco recurrente y 3,7 veces más riesgo de infarto cerebral³⁵.

2.2.3. Factores de riesgo cardiovascular

La DM2 se asocia con frecuencia a otros factores de RCV como la obesidad, la HTA, la dislipemia y el tabaquismo.

La *prevalencia* de los distintos factores de RCV en pacientes con DM tipo 2 es elevada⁹⁴, y a menudo coexisten provocando un efecto multiplicador del riesgo⁹⁵. El riesgo en mujeres es similar al de los hombres 10 años mayores⁹⁶.

Recientes estudios clínicos han demostrado que algunas alteraciones metabólicas, las cuales preceden al desarrollo de DM tipo 2 pueden ser influenciadas positivamente por cambios en el estilo de vida, incluyendo la dieta, la pérdida de peso y el incremento de la actividad física. Cada medida puede prevenir o retrasar el desarrollo de la DM tipo 2 y de ese modo, el desarrollo de ECV^{70,72,73,77,97,98}. Existe relación entre la reducción de un factor de riesgo y la repercusión que va a tener en el resto de factores de riesgo, es decir, por ejemplo, con una reducción de peso se puede conseguir una mejoría del perfil lipídico, de la presión arterial, y del control glucémico de los pacientes diabéticos, lo que a su vez, disminuirá el RCV⁹⁹.

En la actualidad el gold estándar de tratamiento en estos pacientes está basado en el abordaje integrado de los factores de riesgo, es decir, en el control de la tensión arterial, de la glucemia, del nivel de lípidos, y en la evitación del fumar^{36,72,78,100}. El tratamiento se basa en la combinación de aspirina, de un antihipertensivo (IECA o un bloqueante del receptor de angiotensina), de antigluceimiantes (la metformina debería ser considerada de elección en pacientes diabéticos tipo 2), y de agentes hipolipemiantes como las estatinas¹⁰¹.

2.2.3.1. Obesidad

La obesidad es el factor de riesgo más importante para presentar una diabetes tipo 2, influyendo la duración de la obesidad y las variaciones de peso. Un 30% de los obesos son diabéticos y un 80% de los diabéticos tipo 2 tienen un IMC > 27 en el momento del diagnóstico.

La edad, la actividad física, el consumo de alcohol y el ser fumador son importantes factores de riesgo de la obesidad. Las recientes tendencias de vida sedentaria y la ganancia de peso están contribuyendo como factor de riesgo de enfermedades crónicas asociadas a muerte prematura, ECV, HTA, DM y alteraciones del metabolismo lipídico (formando el llamado síndrome metabólico^{102,66,84,103}). La obesidad típicamente aumenta la tensión arterial, los niveles de colesterol, y disminuye los niveles de HDL-colesterol, afectando además adversamente a otros factores de riesgo como los triglicéridos, el LDL-colesterol, la resistencia a la insulina y factores protrombóticos⁶⁶.

El papel de la obesidad en el RCV ha sido bien documentado en el Framingham Heart Study, donde la obesidad no sólo se asocia a diversos factores de RCV, sino que también se muestra como un factor de riesgo independiente^{66,84}. La AHA la define como un factor de riesgo principal para la ECV que se acentúa cuando tiene un componente predominantemente abdominal^{66,104}.

I

Consecuentemente, es un objetivo directo para intervenir. La prevención de la obesidad y la disminución de peso en personas con sobrepeso es una parte de la estrategia para disminuir el riesgo cardiovascular a largo plazo. Esto se debe a que influye en el perfil lipídico, en la tensión arterial¹⁰⁵, mejora la sensibilidad a la insulina, y consecuentemente los potenciales eventos cardiovasculares^{66,103,104}.

El tratamiento de los pacientes diabéticos obesos empieza con la dieta y una actividad física regular, con eventual soporte psicológico. En caso de fallo en el estilo de vida, debería considerarse el paso a fármacos capaces de promover la pérdida de peso (orlistat, sibutramina) y/o antihiper glucémicos capaces de reducir la resistencia a la insulina (metformina, glitazonas, acarbosa). En caso de obesidad severa/mórbida complicada con DM tipo 2 no controlada con recursos médicos, la cirugía bariátrica es el único tratamiento que puede inducir una importante

y sustancial pérdida de peso, asociada con una marcada mejora del control metabólico y del pronóstico global¹⁰⁶.

2.2.3.2. Hipertensión arterial

La DM y la HTA coexisten frecuentemente. La prevalencia de HTA en DM varía ampliamente pero probablemente es 1,5 a 2 veces más alta que en la población general. Aumenta con la edad, siendo más frecuente en hombres que en mujeres antes de los 50 años y en las mujeres después de esa edad. Muchos diabéticos tipo 2 son hipertensos en el momento del diagnóstico (hasta el 60% de los pacientes diabéticos tienen concomitantemente HTA¹⁰⁷). La presencia de HTA en la DM incrementa la mortalidad 4-5 veces, a través de enfermedad coronaria y ACV; y además puede ser un factor etiológico en el desarrollo de nefropatía y retinopatía.

La HTA tiene varios mecanismos fisiopatológicos que incluyen el incremento del volumen, alteraciones en la homeostasis del sodio, incremento en la resistencia vascular periférica, hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina.¹⁰⁸

Tanto el Joint Nacional Committee (JNC-VII) como la World Health Organization - International Society of Hypertension (WHO-ISH) recomiendan, en estos enfermos una tensión objetivo 130/85 mmHg, y en presencia de insuficiencia renal o microalbuminuria unas cifras de 120/80 mmHg¹⁰⁹.

El tratamiento de la HTA en los diabéticos tiene ventajas terapéuticas considerables, siendo el de mayor significancia pronóstica¹⁰². Modificaciones en el estilo de vida y en la dieta tienen un papel conveniente en el tratamiento de la hipertensión ligera y efectos beneficiosos en otros factores de RCV. La elección de los agentes antihipertensivos (IECAs y bloqueantes de canales del calcio) deberían basarse en el impacto potencial de anomalías metabólicas observadas en los diabéticos¹⁰⁸. En el estudio UKPDS (en el que se reclutaron más de 5000

pacientes en 23 centros de Gran Bretaña y a los que se hizo un seguimiento durante 20 años) se demostró que tanto el control estricto de la glucemia como el de la tensión arterial producen importantes beneficios, ya que un descenso del 1% de la HbA1c reducía un 16% el riesgo de IAM y un 15% el riesgo de ACV⁸⁴. En el estudio HOT (Hipertensión Optimal Treatment) tensiones bajas eran particularmente beneficiosos en el subgrupo de diabetes: había un 51% de reducción en los principales eventos cardiovasculares en el grupo de objetivo ≤ 80 mmHg, comparada con el grupo de objetivo ≤ 90 mmHg ($p= 0,005$)¹⁰⁷.

2.2.3.3. Dislipemia

La dislipemia se detecta en el 48-54% de los diabéticos tipo 2, e incluye elevaciones de VLDL y triglicéridos y disminución de niveles de HDL. Está asociada con la obesidad y precede al inicio de la diabetes. La mayor parte del riesgo se explica por la concentración de LDL-colesterol, que es la que representa una relación más intensa con el riesgo de cardiopatía. En general, los estudios indican que es posible una reducción del 2-3% en el riesgo de cardiopatía isquémica por cada 1% de disminución en la concentración de LDL- colesterol. Existe una clara asociación epidemiológica inversa entre el HDL-colesterol y el riesgo de enfermedad coronaria, estimándose que por cada mg/dl que se reduce, el riesgo relativo de enfermedad coronaria aumenta en un 2-3%.

La mayoría de las medidas preventivas incluyen control de peso, ejercicio, abandono de tabaco y mejora de la tolerancia a la glucosa, incrementando el HDL colesterol¹⁰⁵.

2.2.3.4. Tabaquismo

El tabaco es uno de los factores de riesgo más importantes para la progresión de las complicaciones de la diabetes. Ha demostrado efectos adversos en el corazón y vasos sanguíneos tanto en fumadores activos como pasivos (expuestos al humo de tabaco ambiental).

Su acción nociva depende de los años de consumo y de la cantidad de cigarrillos fumados, en una relación lineal dosis dependiente^{84,110}.

De todas formas, el RCV sufre un mayor aumento con la interacción del tabaquismo con otros factores de riesgo como el incremento de los niveles de tensión arterial y/o del colesterol sérico y la DM, y dicho riesgo es mayor en fumadores activos o pasivos que en no fumadores. No obstante la evidencia es clara: el fumar cigarrillos incrementa enormemente el riesgo de ECV en individuos que tienen incrementado el riesgo por otros factores de riesgo. Además, en la población femenina se aumenta más la morbimortalidad cardiovascular ya que se anula el efecto beneficioso de los estrógenos¹¹⁰.

El consejo para dejar de fumar ha de ser una intervención prioritaria en el momento del diagnóstico de la diabetes, la cual no es una contraindicación para el uso de parches o chicles de nicotina.

I

2.2.4. Valoración del riesgo cardiovascular

La valoración del RCV estima la probabilidad de sufrir una ECV en un determinado periodo de tiempo, generalmente 10 años, siendo la CI y la enfermedad cerebrovascular las enfermedades que se incluyen para el cálculo. Para ello es necesario el seguimiento durante un largo periodo de tiempo de una población amplia, medir la evolución de los factores de riesgo y evaluar la aparición de episodios coronarios.

Dentro del concepto de riesgo coronario se distinguen dos tipos: el riesgo coronario total y el riesgo de infarto. Dentro de riesgo coronario total se incluye la angina de pecho estable, el infarto de miocardio silente o clínicamente manifiesto, la insuficiencia coronaria (angina inestable) y la muerte por enfermedad coronaria. Dentro del término riesgo de infarto sólo se considera el infarto de miocardio sintomático y la muerte de causa coronaria.

Tres grandes estudios epidemiológicos han demostrado el mayor RCV de los pacientes diabéticos⁸⁴:

- *FRAMINGHAM*: demostró que la DM incrementa el riesgo de mortalidad por cardiopatía coronaria 1,7 veces en hombre y 3,3 veces en mujeres seguidos durante 20 años, después de ajustar los efectos de la edad, del tabaquismo, de la tensión arterial y del colesterol.
- *WHITEHALL*: demostró que la intolerancia subclínica a la glucosa también incrementa el riesgo coronario.
- *MRFIT*: demostró que en la mortalidad cardiovascular en hombres con DM a los 12 años era mucho más elevada que cualquiera que fuera el número de factores de riesgo acompañantes respecto a los sujetos sin DM.

Para la medida de riesgo coronario existen varios métodos, basándose la mayoría en el estudio de Framingham⁹⁹. El modelo matemático de Framingham estima el riesgo para personas sin manifestaciones clínicas de ECV, consecuentemente, sólo se aplica para prevención primaria, es decir, para prevención en personas sin ECV establecida.

Los métodos cualitativos se basan en la suma de determinados factores de riesgo, y clasifican a los individuos en riesgo leve, moderado y alto riesgo⁸⁹. Este método lo utiliza, con relación a los lípidos, la Sociedad Española de Arteriosclerosis, el National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel ATP III (Tabla 1), la Sociedad Internacional de Arteriosclerosis, la primera guía del grupo de lípidos de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SemFYC, 1997) y es uno de los que recomienda el Documento Español de la Colesterolemia 2000. Tienen el inconveniente de su imprecisión, pero la ventaja del fácil manejo y memorización.

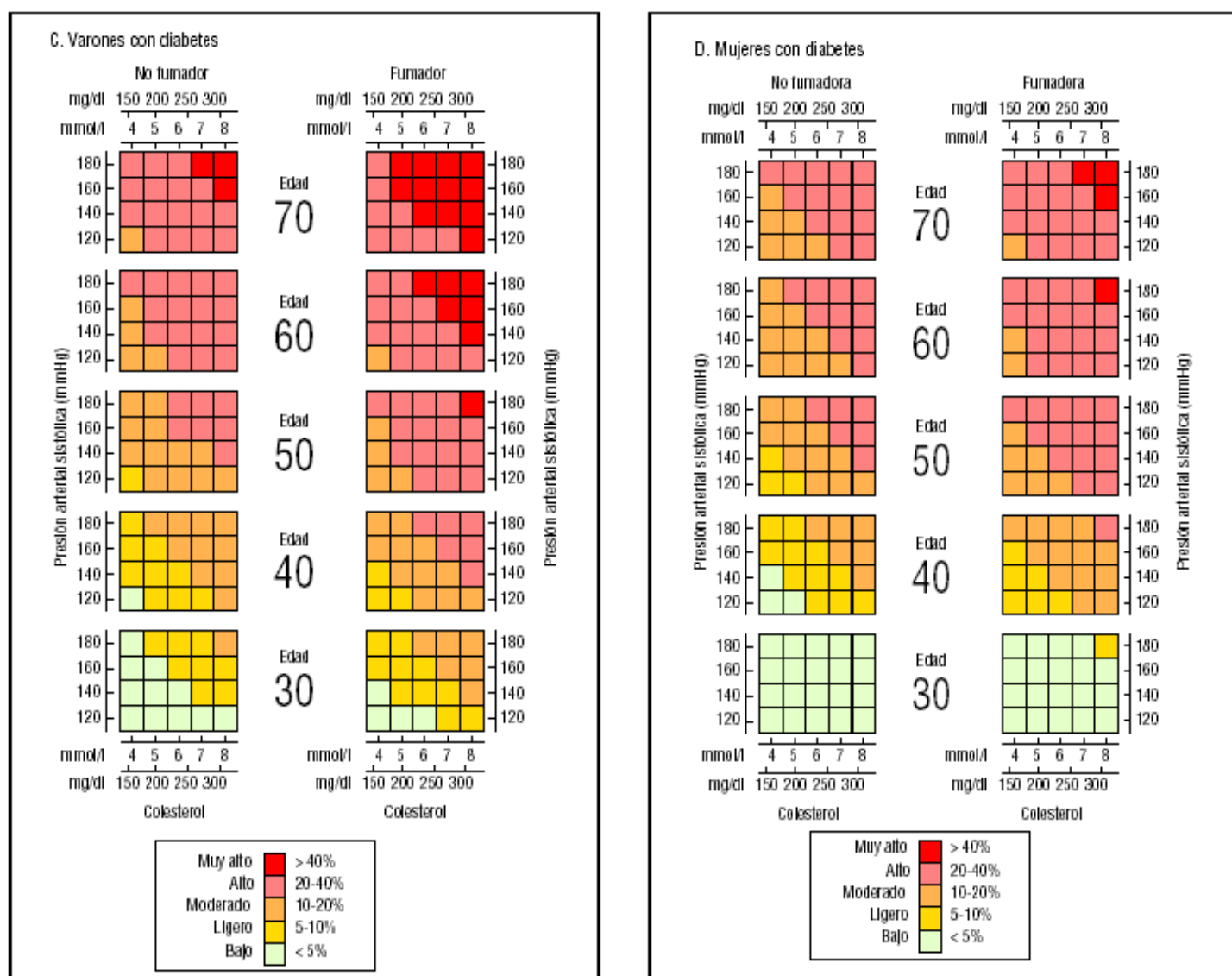
Tabla 1. Factores de riesgo mayores según el NCEP-ATP III

- Tabaquismo
 - HTA: Tensión arterial \geq 140/90 mmHg o tratamiento hipertensivo
 - HDL- colesterol $<$ 40 mg/dl (si el HDL- colesterol \geq 60 mg/dl, se cuenta como un factor de riesgo negativo, y su presencia resta un factor de riesgo del recuento final)
 - Antecedentes familiares de Enfermedad Coronaria Precoz:
 - o En familiar de primer grado varón $<$ 55 años
 - o En familiar de primer grado mujer $<$ 65 años
 - DM
-

Entre los métodos cuantitativos para el cálculo del riesgo coronario en pacientes diabéticos, los más utilizados en la actualidad son: Tablas de las Sociedades Europeas, Tablas de Predicción del riesgo coronario del estudio de Framingham y Tablas de Predicción según las categorías de los factores de riesgo basadas en el NCEP III para el colesterol y el JNC VI para la tensión arterial. Las Tablas de las Sociedades Europeas están recomendadas por la Sociedad Española de Cardiología y por el Consenso del Colesterol en España (2000)¹¹¹ (Figura 1). Las Tablas de Predicción del riesgo coronario del estudio de Framingham están recomendadas por el grupo PAPPs-semFYC¹¹². Y las Tablas de Predicción según las categorías de los factores de riesgo basadas en el NCEP III para el colesterol y el JNC VI para la tensión arterial son las recomendadas actualmente por la American Heart Association y el American College of Cardiology¹¹³ (Figura 2). Todas utilizan la edad, el sexo, la tensión arterial, el colesterol total, el HDL-Colesterol, el LDL-Colesterol, la existencia de DM y el tabaquismo. La Tabla de Framingham calcula el riesgo coronario a 10 años, las Tablas de las Sociedades Europeas establecen categorías de riesgo y las Tablas basadas en las categorías de los factores de riesgo comparan el riesgo a los 10 años con el riesgo de sujetos de la misma edad, con tensión arterial normal, colesterol total $<$ 200mg/dl, HDL-C $>$ 45 mg/dl, no diabéticos ni fumadores.

Hay muchos modelos matemáticos que cuantifican el riesgo cardiovascular. Para el desarrollo de este estudio en la cuantificación del riesgo cardiovascular nosotros vamos a utilizar las ecuaciones: UKPDS, FRAMINGHAM, REGICOR, DORICA, que se describirán a continuación en el apartado de material y métodos.

Figura. 1. Tabla de riesgo coronario en prevención primaria de las Sociedades Europeas de Cardiología, Aterosclerosis, Hipertensión, Medicina de Familia/General y la Sociedad Internacional de Medicina del Comportamiento.



El riesgo coronario es mayor que el indicado en la tabla cuando se da: hiperlipemia familiar, antecedentes familiares de ECV precoz, concentraciones bajas de HDL - colesterol (estas tablas asumen un HDL - colesterol de 39 mg/dl en varones y 43 mg/dl en mujeres), concentraciones elevadas de triglicéridos (> 180 mg/dl) y personas cerca de la categoría superior

Fuente: Consenso Español del Colesterol 2000 (Rev Esp Cardiol2000; 53: 815-837)

Figura 2. Tablas de Predicción según las categorías de los factores de riesgo basadas en el NCEP III para el colesterol y el JNC VI para la presión arterial en varones y mujeres.

| Table B1. Estimate of 10-Year Risk for Men (Framingham Point Scores) | | | | | | Table B2. Estimate of 10-Year Risk for Women (Framingham Point Scores) | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|------------------------|---------------------|--------------------|--|---|--|--------------------|---------------------------|------------------------|--|---------------------|--|------------------------|-------------------|--------------------|--|------------------------|--|
| Age, y | | | Points | | | Age, y | | | Points | | | | | | | | | | |
| 20-34 | | | -9 | | | 20-34 | | | -7 | | | | | | | | | | |
| 35-39 | | | -4 | | | 35-39 | | | -3 | | | | | | | | | | |
| 40-44 | | | 0 | | | 40-44 | | | 0 | | | | | | | | | | |
| 45-49 | | | 3 | | | 45-49 | | | 3 | | | | | | | | | | |
| 50-54 | | | 6 | | | 50-54 | | | 6 | | | | | | | | | | |
| 55-59 | | | 8 | | | 55-59 | | | 8 | | | | | | | | | | |
| 60-64 | | | 10 | | | 60-64 | | | 10 | | | | | | | | | | |
| 65-69 | | | 11 | | | 65-69 | | | 12 | | | | | | | | | | |
| 70-74 | | | 12 | | | 70-74 | | | 14 | | | | | | | | | | |
| 75-79 | | | 13 | | | 75-79 | | | 16 | | | | | | | | | | |
| Total Cholesterol, mg/dL | | | | | | Total Cholesterol, mg/dL | | | | | | | | | | | | | |
| | | Age 20-39 y | | Age 40-49 y | | Age 50-59 y | | Age 60-69 y | | Age 70-79 y | | | | | | | | | |
| <160 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | | | | | | | | |
| 160-199 | | 4 | | 3 | | 2 | | 1 | | 0 | | | | | | | | | |
| 200-239 | | 7 | | 5 | | 3 | | 1 | | 0 | | | | | | | | | |
| 240-279 | | 9 | | 6 | | 4 | | 2 | | 1 | | | | | | | | | |
| ≥280 | | 11 | | 8 | | 5 | | 3 | | 1 | | | | | | | | | |
| HDL, mg/dL | | | | | | HDL, mg/dL | | | | | | | | | | | | | |
| | | Age 20-39 y | | Age 40-49 y | | Age 50-59 y | | Age 60-69 y | | Age 70-79 y | | | | | | | | | |
| Nonsmoker | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | | | | | | | | |
| Smoker | | 8 | | 5 | | 3 | | 1 | | 1 | | | | | | | | | |
| ≥60 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 50-59 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 40-49 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Systolic BP, mm Hg | | | If Untreated | | | If Treated | | | Systolic BP, mm Hg | | | If Untreated | | | If Treated | | | | |
| <120 | | | 0 | | | 0 | | | <120 | | | 0 | | | 0 | | | | |
| 120-129 | | | 0 | | | 1 | | | 120-129 | | | 1 | | | 3 | | | | |
| 130-139 | | | 1 | | | 2 | | | 130-139 | | | 2 | | | 4 | | | | |
| 140-159 | | | 1 | | | 2 | | | 140-159 | | | 3 | | | 5 | | | | |
| ≥160 | | | 2 | | | 3 | | | ≥160 | | | 4 | | | 6 | | | | |
| Point Total | | 10-Year Risk, % | | Point Total | | 10-Year Risk, % | | Point Total | | 10-Year Risk, % | | Point Total | | 10-Year Risk, % | | Point Total | | 10-Year Risk, % | |
| <0 | | <1 | | <9 | | <1 | | <9 | | <1 | | <9 | | <1 | | <9 | | <1 | |
| 0 | | 1 | | 9 | | 1 | | 9 | | 1 | | 9 | | 1 | | 9 | | 1 | |
| 1 | | 1 | | 10 | | 1 | | 10 | | 1 | | 10 | | 1 | | 10 | | 1 | |
| 2 | | 1 | | 11 | | 1 | | 11 | | 1 | | 11 | | 1 | | 11 | | 1 | |
| 3 | | 1 | | 12 | | 1 | | 12 | | 1 | | 12 | | 1 | | 12 | | 1 | |
| 4 | | 1 | | 13 | | 2 | | 13 | | 2 | | 13 | | 2 | | 13 | | 2 | |
| 5 | | 2 | | 14 | | 2 | | 14 | | 2 | | 14 | | 2 | | 14 | | 2 | |
| 6 | | 2 | | 15 | | 3 | | 15 | | 3 | | 15 | | 3 | | 15 | | 3 | |
| 7 | | 3 | | 16 | | 4 | | 16 | | 4 | | 16 | | 4 | | 16 | | 4 | |
| 8 | | 4 | | 17 | | 5 | | 17 | | 5 | | 17 | | 5 | | 17 | | 5 | |
| 9 | | 5 | | 18 | | 6 | | 18 | | 6 | | 18 | | 6 | | 18 | | 6 | |
| 10 | | 6 | | 19 | | 8 | | 19 | | 8 | | 19 | | 8 | | 19 | | 8 | |
| 11 | | 8 | | 20 | | 11 | | 20 | | 11 | | 20 | | 11 | | 20 | | 11 | |
| 12 | | 10 | | 21 | | 14 | | 21 | | 14 | | 21 | | 14 | | 21 | | 14 | |
| 13 | | 12 | | 22 | | 17 | | 22 | | 17 | | 22 | | 17 | | 22 | | 17 | |
| 14 | | 16 | | 23 | | 22 | | 23 | | 22 | | 23 | | 22 | | 23 | | 22 | |
| 15 | | 20 | | 24 | | 27 | | 24 | | 27 | | 24 | | 27 | | 24 | | 27 | |
| 16 | | 25 | | ≥25 | | ≥30 | | ≥25 | | ≥30 | | ≥25 | | ≥30 | | ≥25 | | ≥30 | |
| ≥17 | | ≥30 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

©2001 American Medical Association. All rights reserved.

(Reprinted) JAMA, May 16, 2001—Vol 285, No. 19 2497

Fuente: 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 Vol 285, 2486-2497

Se define como *categoría de alto riesgo*, el riesgo absoluto de desarrollar cardiopatía coronaria en el plazo de 10 años superior al 20%, y así lo han considerado las recomendaciones europeas¹¹¹, la WHO-ISH¹⁰⁹, y el NCEP-ATP III⁸⁹. Se puede identificar personas con alto riesgo de ECV por la medida del colesterol sérico, de la tensión arterial, por la historia de fumador, por un electrocardiograma (ECG) y por una determinación de intolerancia a la glucosa¹¹⁴. El estudio Whitehall confirma la importancia de la HTA como un factor de RCV en grupo con intolerancia a la glucosa y DM, lo cual tiene importantes implicaciones preventivas¹¹⁵.

El riesgo coronario debe ser calculado en todos los pacientes con DM tipo 2 desde el momento del diagnóstico, interviniendo sobre los factores de riesgo que tenga alterados de acuerdo con las guías de práctica clínica existentes, y realizando un seguimiento periódico del mismo.

Existe actualmente un consenso generalizado de que los pacientes con DM tipo 2 deben ser incluidos en la categoría de alto riesgo, debido a la elevada asociación de esta enfermedad con factores de riesgo aterogénicos y a la mayor incidencia de eventos coronarios observados en estos pacientes, similar a la de los pacientes no diabéticos con cardiopatía coronaria ya establecida^{85,86}. Todo paciente con DM tipo 2 sin evidencia de CI y con un riesgo coronario igual o superior al 20% a los 10 años, tendría un riesgo equivalente al de aquellos pacientes en prevención secundaria¹¹¹, lo que les haría susceptibles de intervenciones propias de esta prevención⁸⁹.

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Dada la magnitud del problema y la alta prevalencia de arteriopatía periférica en los pacientes diabéticos consideramos que su identificación, para la puesta en marcha de actividades de prevención secundaria, es un elemento indispensable para reducir la morbilidad generada. Así mismo, la identificación de variables asociadas a la presencia de arteriopatía son de sumo interés, ya que su control o eliminación con actividades de prevención primaria podrían tener un impacto importante sobre la fracción atribuible y el riesgo de desarrollar en el futuro arteriopatía periférica en este grupo de pacientes. Por estas razones, y posibles actividades de prevención primaria y secundaria para disminuir la morbilidad de esta patología, realizamos este estudio.

A su vez, la cuantificación de RCV a través de los diferentes modelos matemáticos y la validación de los mismos para identificar los pacientes susceptibles de presentar arteriopatía periférica es de utilidad clínica para poder centrar las actividades de intervención en los grupos de mayor riesgo.

A pesar de existir importantes publicaciones a nivel nacional e internacional que abordan estos temas no hemos encontrado en nuestra comunidad autónoma publicaciones en este sentido, por lo que creemos que esta es otra razón que hace este estudio pertinente en nuestro medio.

4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- 1.** Determinar el nivel de control metabólico (glucemia, hemoglobina glicosilada (HbA1c), colesterol total, ldl-colesterol, hdl-colesterol, creatinina y ácido úrico sérico) de los pacientes diabéticos estudiados.

- 2.** Determinar la prevalencia en los pacientes diabéticos estudiados de:
 - eventos cardiovasculares (angor, IAM, ACVs)
 - retinopatía diabética
 - insuficiencia renal
 - factores de riesgo cardiovascular: sobrepeso y obesidad, HTA, hiperlipidemia, tabaquismo, hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI)

- 3.** Determinar la prevalencia de arteriopatía periférica en los pacientes diabéticos del centro de salud de Cambre.

- 4.** Determinar la validez de la claudicación como manifestación clínica del diagnóstico de arteriopatía periférica y la concordancia entre ambas.

- 5.** Cuantificar el riesgo cardiovascular según los modelos matemáticos: UKPDS, FRAMINGHAM, SCORE, REGICOR, DORICA y la validación de los mismos para predecir arteriopatía periférica

5. MATERIAL Y MÉTODOS

|

| | |
|---|----|
| 5.1. AMBITO DE ESTUDIO..... | 40 |
| 5.2. PERIODO DE ESTUDIO | 41 |
| 5.3. TIPO DE ESTUDIO..... | 41 |
| 5.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN..... | 42 |
| 5.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN..... | 42 |
| 5.6. MEDICIONES E INTERVENCIONES..... | 42 |
| 5.6.1. Características antropométricas..... | 42 |
| 5.6.2. Antecedentes médicos..... | 43 |
| 5.6.3. Tratamiento actual de la diabetes..... | 43 |
| 5.6.4. Fondo de ojo | 43 |
| 5.6.5. Hipertrofia del ventrículo izquierdo..... | 43 |
| 5.6.6. Determinaciones analíticas..... | 44 |
| 5.6.7. Identificación de hipertensión arterial, hipercolesterolemia y tabaquismo..... | 46 |
| 5.6.8. Identificación de arteriopatía..... | 48 |
| 5.6.9. Validación y concordancia de la claudicación como diagnóstico de Arteriopatía periférica y validación de los diferentes modelos matemáticos para predecir arteriopatía periférica..... | 50 |
| 5.6.9.1. Sensibilidad..... | 51 |
| 5.6.9.2. Especificidad..... | 52 |
| 5.6.9.3. Valor predictivo positivo..... | 52 |
| 5.6.9.4. Valor predictivo negativo..... | 53 |
| 5.6.9.5. Cociente de probabilidades positivo..... | 54 |
| 5.6.9.6. Cociente de probabilidades negativo..... | 54 |
| 5.6.9.7. Índice Kappa..... | 56 |
| 5.6.10. Cálculo del riesgo coronario..... | 58 |
| 5.6.10.1. UKPDS..... | 59 |
| 5.6.10.2. FRAMINGHAM..... | 61 |
| 5.6.10.3. SCORE..... | 66 |
| 5.6.10.4. REGICOR..... | 69 |
| 5.6.10.5. DORICA..... | 73 |
| 5.7. JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL..... | 78 |
| 5.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 78 |
| 5.9. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA..... | 79 |
| 5.10. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES..... | 80 |
| 5.11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO..... | 80 |

5.1.Ámbito de estudio

Pacientes diabéticos del Centro de Salud de Cambre (A Coruña), el cual fue el primero que se creó en Galicia y que desde el inicio de la especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria es un centro docente (Figura 3).

Figura 3. Centro de Salud de Cambre



El término municipal de Cambre está situado al noroeste de Galicia, en la provincia de A Coruña, a 12 Kilómetros en dirección sureste, de la capital de la provincia (Figura 4). Es uno de los 94 municipios de la provincia de A Coruña. Está a 10 minutos del aeropuerto de Alvedro, situado en el colindante municipio de Culleredo y a 15 minutos del puerto de A Coruña.

Está constituido por 12 parroquias: Anceis, Andeiro, Brexo, Bribes, Cambre, Cecebre, Cela, Meixigo, Pravio, Sigrás, Temple y Santa María de Vigo (Figura 4).

Figura 4. Mapa de Cambre y de sus parroquias



5.2. Periodo de estudio

Se incluyen todos los pacientes con diagnóstico de DM tipo 2 identificados en el centro de salud durante el periodo que abarca desde Febrero 2004 a Marzo 2005.

5.3 Tipo de estudio

Observacional de prevalencia

5.4. Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de DM tipo 2 identificados en el registro informatizado del Centro de Salud de Cambre durante el período de estudio (486). En dicho centro se utiliza el programa OMI-AP y el protocolo de diagnóstico de la enfermedad sigue las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) de 1997¹¹⁶ que consisten en:

- Glucemia al azar ≥ 200 mgr/dl en presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicada)
- Glucemia en ayunas (al menos durante 8 horas) ≥ 126 mgr/dl
- Glucemia ≥ 200 mgr/dl a las 2 horas tras la sobrecarga oral con 75 grs. de glucosa

5.5. Criterios de exclusión

Pacientes que no han querido participar en el estudio.

I

5.6. Mediciones e intervenciones

En cada paciente se han estudiado las siguientes variables (Anexo 1):

5.6.1. Características antropométricas:

Edad, Sexo, Peso, Talla, IMC (índice de masa corporal = peso/ talla²).

Las mediciones del peso y talla se realizaron con una báscula calibrada en el momento de la observación.

A través del cálculo del IMC se realizó el diagnóstico de sobrepeso (IMC: 25-29,9) y obesidad (IMC: 30 o más)¹¹⁷.

5.6.2. Antecedentes médicos:

HTA, hiperlipidemia, CI (IAM y/o angor), ACV, número de cigarrillos al día en el momento actual, tiempo en años de fumador, exfumador.

En cuanto a los antecedentes médicos, el diagnóstico HTA, hiperlipidemia, ACV y de CI se realizó por datos registrados en la historia clínica, donde para la CI se identificaba la presencia o no de IAM a lo largo de la vida del paciente y la presencia de angor.

5.6.3. Tratamiento actual de la DM:

Se recogió el tratamiento mediante revisión en la historia clínica de la medicación que tomaba el paciente en el momento que se realizó la exploración:

- Dieta
- Antidiabéticos orales
- Insulina
- Antidiabéticos orales + insulina.

5.6.4. Fondo de ojo (retinopatía diabética)

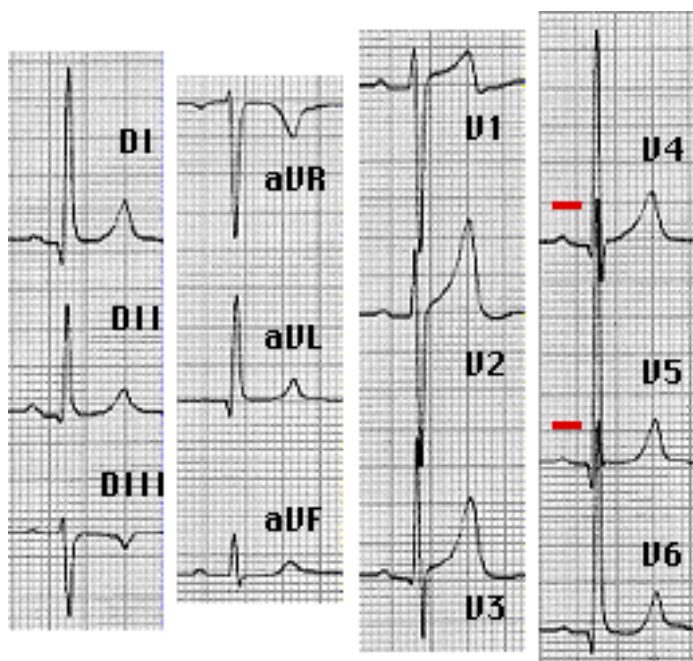
La presencia de retinopatía diabética se valoraba por medio del estudio de fondo de ojo realizado por el Servicio de Oftalmología.

5.6.5. Hipertrofia del ventrículo izquierdo

El diagnóstico de hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) se realizó por medio del estudio electrocardiográfico siguiendo los criterios de Sokolow¹¹⁸ que se basan en los siguientes datos electrocardiográficos (Figura 5):

$$S \text{ en } V1 + R \text{ en } V5 \text{ o } V6 > 35 \text{ mm.}$$

Figura 5. Ejemplo de HVI electrocardiográfico



En los pacientes que no tenían ECG reciente (de menos de 1 año) se realizó el electrocardiograma (ECG) en el momento del estudio.

I

5.6.6. Determinaciones analíticas:

De las mediciones analíticas (glucemia, HbA1c, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, creatinina, ácido úrico) se han estimado las tres últimas determinaciones existentes en la historia clínica. En los pacientes que no tenían control analítico reciente (de menos de 1 año) se realizaba una analítica con los parámetros arriba mencionados. Para cuantificar el control metabólico se calculó la media de las 3 últimas determinaciones.

Para el estudio de la función renal, se calculó el aclaramiento de creatinina (AC) utilizando la creatinina sérica, edad y peso del paciente, con la siguiente fórmula de Cockcroft-Gault¹¹⁹:

$$\begin{aligned} \text{Varón} & \quad AC = (140 - \text{edad}) \times \text{peso en Kg} / 72 \times \text{Creatinina sérica.} \\ \text{Mujer} & \quad AC = [(140 - \text{edad}) \times \text{peso en Kg} / 72 \times \text{Creatinina sérica}] \times 0.85 \end{aligned}$$

y en función del resultado y sexo se clasifica el grado de gravedad de insuficiencia renal (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de la insuficiencia renal en función del aclaramiento de creatinina y del sexo.

| FUNCIÓN RENAL | Aclaramiento de Creatinina | |
|------------------------------|----------------------------|------------------|
| | Hombre | Mujer |
| Normal | 80-125 ml/minuto | 75-115 ml/minuto |
| Insuficiencia Renal Leve | 50-80 ml/minuto | 50-75 ml/minuto |
| Insuficiencia Renal Moderada | 25-50 ml/minuto | 25-50 ml/minuto |
| Insuficiencia Renal Grave | < 25 ml/minuto | < 25 ml/minuto |

5.6.7. Identificación de HTA, hipercolesterolemia y tabaquismo

Para el estudio de la *tensión arterial* se utilizaron las tres últimas determinaciones de ⁴⁵ misma, y la categorización en hipertenso o no se estimó por medio de la media de dichas mediciones. El informe de la clasificación del JNC VI y la reciente OMS (Tabla 3) definen la HTA como cifras de TAS ≥ 140 mm Hg y TAD ≥ 90 en pacientes adultos (mayores de 18 años) que no estén tomando medicación antihipertensiva y que no presenten una enfermedad aguda, como cifras promedio de TAS y/o TAD, medidas en al menos 3 visitas separadas varias semanas. Para ser diagnósticos, los valores de la tensión arterial deben estar elevados en cada una dichas visitas. El séptimo informe del JNC-VII, establece una nueva categoría, denominada prehipertensión, que es definida como TAS de 120-139 mmHg y/o TAD de 80-89 mmHg, y que muestran un riesgo aumentado de progresión hacia HTA. Los valores por debajo de 120/80 mmHg definen la normalidad^{120, 121}.

Tabla 3. Clasificación de HTA según la OMS y JNC

| <u>Clasificación de la HTA (OMS)</u> | | | |
|---|--------------------|--------------------|--|
| | TAS (mm Hg) | TAD (mm Hg) | |
| Óptima | <120 | <80 | |
| Normal | <130 | <85 | |
| Normal-Alta | 130-139 | 85-89 | |
| Grado 1, ligera | 140-159 | 90-99 | |
| Subgrupo "límitrofe" | 140-149 | 90-94 | |
| Grado 2, moderada | 160-179 | 100-109 | |
| Grado 3, severa | ≥180 | ≥110 | |
| HTA sistólica aislada | ≥140 | <90 | |
| Subgrupo límitrofe | 140-149 | <90 | |
| <u>Clasificación de la HTA (JNC VI)+</u> | | | |
| | TAS (mm Hg) | TAD (mm Hg) | <i>Intervalo recomendado para una nueva determinación*</i> |
| Óptima | <120 | <80 | a los 2 años |
| Normal | <130 | <85 | |
| Normal- Alta | 130-139 | 85-89 | al año** |
| | 140-159 | 90-99 | confirmar antes de los 2 meses** |
| HTA o estadio 1 | | | |
| HTA o estadio 2 | 160-179 | 100-109 | evaluar antes de un mes |
| HTA o estadio 3 | ≥180 | N≥110 | evaluar inmediatamente o antes de 1 semana (dependiendo de la clínica) |

+Cuando las TAS y TAD están en categorías distintas, debería seleccionarse la categoría más elevada para clasificar el estado de la tensión sanguínea del individuo.

*Modificar el plan de seguimiento según la información fiable disponible acerca de la medicación anterior de la TA, otros factores de RCV, o enfermedades de órganos diana.

**Proporcionar consejo acerca de modificaciones en el estilo de vida.

Para el estudio de la *hipercolesterolemia* se utilizó la media de las tres últimas determinaciones de colesterol total, y para la categorización de hipercolesterolemia definida en los pacientes diabéticos se tomaron los valores de colesterol > 200 mg/dl (5.17 mmol/l)¹²², y además tomamos el valor límite de la analítica que corresponde a 220 .

El diagnóstico de tabaquismo (Fumador actual = 1 o más cigarrillos al día, o exfumador = aquel que lleva al menos un año sin fumar) se identificó interrogando al paciente en el momento de la realización de la prueba del doppler.

5.6.8. Identificación de arteriopatía periférica:

Para la identificación de arteriopatía periférica hemos utilizado el doppler portátil (Mini Dopplex, Figura 6), que es un método basado en el cambio de frecuencias de las ondas sonoras transmitidas al chocar con los elementos formados de la sangre. Es el método no invasivo más indicado en el diagnóstico de las arteriopatías periféricas por la fiabilidad y precisión en información que aporta¹¹.

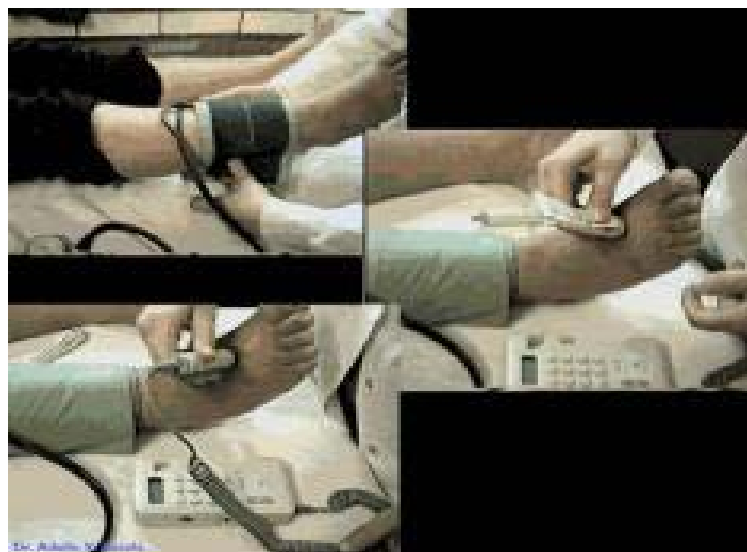
Figura 6. Modelo de Doppler portátil



A través de él, obtenemos el índice tobillo/brazo de la siguiente manera (Figura 7):

- Con el paciente en decúbito supino, medimos la tensión arterial humeral en ambos brazos, de las cuales se utilizará la más alta para los cálculos.
- Posteriormente, ponemos el manguito tensional a nivel supramaleolar de una de las piernas, y la sonda doppler sobre zonas de pulso pedio o tibial posterior.
- Tras obtener la señal sonora del flujo arterial se insufla el manguito hasta que desaparece el sonido, tras lo cual se procede a la desinsuflación lenta hasta que reaparece la señal, anotándose la cifra (presión segmentaria).

Figura 7. Realización de índice tobillo/brazo mediante doppler



- Finalmente hallamos el ITB = presión tibial / presión humeral = 1.1-1.2
- Existe un paralelismo clínico-funcional que se representa en la Tabla 4, con la actuación terapéutica correspondiente⁴⁹

Tabla 4. Clasificación del índice tobillo/brazo según los grados de arteriopatía y correlación con la clínica y tratamiento⁴⁹

| Grados | Índice T/B | Clínica | Tratamiento |
|-----------|------------|-------------------------|---|
| Normal | > 1.1-1.2 | Normalidad | - Abandono tabaco |
| Grado I | > 0.9-1.1 | Sin clínica | -Control de otros factores de riesgo. |
| Grado IIa | > 0.6-0.9 | Claudicación 200-600 m. | - Autocuidados del pie. - Ejercicio progresivo. - Antiagregantes. |
| Grado IIb | > 0.4-0.6 | Claudicación 50-200 m. | |
| Grado III | > 0.2-0.4 | Dolor en reposo | - Derivación preferente o urgente |
| Grado IV | 0-0.2 | Alteraciones Tróficas | a cirugía vascular. |

5.6.10. Validación y concordancia de la claudicación como diagnóstico de arteriopatía periférica y validación de los diferentes modelos matemáticos para predecir arteriopatía periférica.

Se define como claudicación la incapacidad de caminar una distancia concreta debido a malestar o dolor en los músculos de la pierna y que generalmente se resuelve con el reposo.

Para estudiar la *validez* y la seguridad de la claudicación como indicador de arteriopatía periférica, es decir, que la prueba mide lo que tiene que medir, hemos calculado la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad de la claudicación utilizando como patrón oro la presencia de arteriopatía según se especifica en una tabla 2x2 (Tabla 5). El resultado de la prueba puede ser correcto (VP y VN) o incorrecto (FP y FN)¹²³.

Tabla 5. Tabla de contingencia de 2*2 para calculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

Relación entre el resultado de una prueba diagnostica y la presencia o no de una enfermedad

| Resultado de la prueba | Diagnóstico Verdadero | |
|------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | Enfermo | Sano |
| Positivo | Verdaderos Positivos (VP) | Falsos Positivos (FP) |
| Negativo | Falsos Negativos (FN) | Verdaderos Negativos (VN) |

5.6.10.1. Sensibilidad

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad. Cuando los datos obtenidos a partir de una muestra de pacientes se clasifican en una tabla como la que se muestra en la Tabla 5, es fácil estimar a partir de ella la sensibilidad como la proporción de pacientes enfermos que obtuvieron un resultado positivo en la prueba diagnóstica. Es decir:

$$Sensibilidad = \frac{VP}{VP + FN}$$

De ahí que también la sensibilidad se conozca como “fracción de verdaderos positivos (FVP)”.

5.6.10.2. Especificidad

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos. A partir de una tabla como la Tabla 5, la especificidad se estimaría como:

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

De ahí que también sea denominada “fracción de verdaderos negativos (FVN)”.

Los conceptos de sensibilidad y especificidad son propiedades intrínsecas a la prueba diagnóstica, y definen su validez independientemente de cuál sea la prevalencia de la enfermedad en la población a la cual se aplica, pero presentan la desventaja de que no proporcionan información relevante a la hora de tomar una decisión clínica ante un determinado resultado de la prueba. Es decir, proporcionan información acerca de la probabilidad de obtener un resultado concreto (positivo o negativo) en función de la verdadera condición del enfermo con respecto a la enfermedad. Esta información se completará por medio de los valores predictivos¹²⁴:

5.6.10.3 Valor predictivo positivo:

Es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. El valor predictivo positivo (VPP) puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos:

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

5.6.10.4 Valor predictivo negativo:

El valor predictivo negativo (VPN) es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. Se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de pacientes con un resultado negativo en la prueba:

$$VPN = \frac{VN}{FN + VN}$$

Los valores predictivos, que aunque presenta la limitación de que dependen en gran medida de lo frecuente que sea la enfermedad a diagnosticar en la población objeto de estudio, son de enorme utilidad a la hora de tomar decisiones clínicas y transmitir a los pacientes información sobre su diagnóstico. Cuando la prevalencia de la enfermedad es baja, un resultado negativo permitirá descartar la enfermedad con mayor seguridad, siendo así el VPN mayor. Por el contrario, un resultado positivo no permitirá confirmar el diagnóstico, resultando en un bajo VPP.

Como la prevalencia es un factor determinante en los valores predictivos de un test, éstos no pueden ser utilizados como índices a la hora de comparar dos métodos diagnósticos diferentes, ni tampoco a la hora de extrapolar los resultados de otros estudios a datos propios. Por ello, resulta necesario determinar otros índices de valoración que sean a la vez clínicamente útiles y no dependan de la prevalencia de la enfermedad en la población a estudiar. Así, además de los conceptos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, se suele hablar del concepto de razón de verosimilitudes, razón de probabilidad, o cociente de probabilidades¹²⁵. Estos miden cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad:

5.6.10.5 Razón de verosimilitudes positiva o cociente de probabilidades positivo

Se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado positivo en los pacientes enfermos entre la probabilidad de un resultado positivo entre los sanos. Es, en definitiva, el cociente entre la fracción de verdaderos positivos (sensibilidad) y la fracción de falsos positivos (1-especificidad):

$$RV+ = \frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{Especificidad}}$$

El RV + o Cp (+) nos indica cuantas veces es más probable que la prueba sea positiva en un paciente que tenga la enfermedad que en uno que no la tenga, neutralizando la prevalencia y constituyendo el indicador optimo para confirmar la enfermedad.

5.6.10.6 Razón de verosimilitudes negativa o cociente de probabilidades negativo

Se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado negativo en presencia de enfermedad entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la misma. Se calcula por lo tanto, como el cociente entre la fracción de falsos negativos (1-sensibilidad) y la fracción de verdaderos negativos (especificidad):

$$RV- = \frac{1 - \text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$$

El RV – o Cp (-) nos indica cuantas veces es más probable que la prueba sea negativa en un paciente que tenga la enfermedad que en uno que no la tenga.

La razón de probabilidades ofrece la ventaja de que relaciona la sensibilidad y la especificidad de una prueba en un solo índice. No varía con la prevalencia lo que permite utilizarlo como índice de comparación entre diferentes pruebas para un mismo diagnóstico.

La Escuela Canadiense¹²⁶ de epidemiología clínica introduce los coeficientes de probabilidad (CP) en la toma de decisiones y los resultados que se obtienen con ellos los clasifica en la siguiente Tabla 6:

Tabla 6. Clasificación de los coeficientes de probabilidad y relación con los cambios que genera

| Cp+ | Cp- | Categoría | Cambios que genera |
|------------|------------|------------------|---------------------------|
| > 10 | < 0,1 | A | Concluyentes |
| 5-10 | 0,1-0,2 | B | Moderados |
| 2-5 | 0,2- 0,5 | C | Pequeños |
| 1-2 | 0,5-1 | D | Insignificantes |
| 1 | >1 | E | Contradictorios |

Hasta ahora se abordó el caso de una prueba con un resultado dicotómico (positivo o negativo), pero en muchas situaciones la confirmación de un diagnóstico debe hacerse a partir de un parámetro numérico, sobre todo cuando éste se realiza a partir de determinaciones analíticas. La generalización a estas situaciones se consigue mediante la elección de distintos valores de corte que permitan una clasificación dicotómica de los valores de la prueba según sean superiores o inferiores al valor elegido. La diferencia esencial con el caso más simple es que ahora contaremos con un conjunto de pares de valores de sensibilidad y especificidad correspondientes cada uno a un distinto nivel de decisión. La estrategia de análisis adecuada consistiría en representar gráficamente los pares (1-especificidad, sensibilidad) obtenidos al considerar todos los posibles valores de corte de la prueba, obteniéndose así una curva llamada *curva ROC*. El área bajo dicha curva se convierte así en el mejor indicador de la capacidad

predictiva del test, independiente de la prevalencia de la enfermedad en la población de referencia y en base al cual se podrán establecer comparaciones entre diferentes pruebas diagnósticas prefiriendo la que tenga mayor área bajo la curva, por ser la de mayor exactitud diagnóstica de las dos¹²⁷⁻¹³⁰.

En definitiva, la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos son los criterios tradicionalmente utilizados para valorar la capacidad predictiva de un test^{131,132}. Los estudios de evaluación de tests diagnósticos son el instrumento adecuado para obtener esta información. No obstante, existen determinados aspectos en el diseño de este tipo de investigaciones que pueden afectar a la precisión y a la validez de las estimaciones realizadas. Una vez más, el cálculo de intervalos de confianza puede ayudarnos a conocer la precisión de los índices calculados. La población de estudio, la estrategia de muestreo, la selección del criterio de referencia y la forma de aplicación de las pruebas diagnósticas serán algunos de los elementos a cuidar para evitar la presencia de sesgos^{131,133,134}.

5.6.10.7 Índice Kappa.

Para valorar la *concordancia* y discrepancia entre varias actuaciones clínicas se utiliza el índice Kappa, que consiste en calcular el grado de concordancia existente entre las decisiones clínicas tras eliminar la influencia del azar. Puede calcularse estudiando el desacuerdo en las observaciones clínicas. La variabilidad existente puede ser interobservador (grado de desacuerdo entre varios observadores independientes) o intraobservador (grado de desacuerdo de las decisiones del mismo observador si se valoran en momento diferentes).

Como ejemplo la Tabla 7, en la que podría analizarse la variabilidad encontrada entre varios médicos al interpretar determinadas pruebas diagnósticas.

Tabla 7. Cálculo del índice de Kappa

| | | MEDICO 1 | | |
|----------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| | | ENFERMEDAD | NO ENFERMEDAD | TOTAL |
| MEDICO 2 | ENFERMEDAD | a | b | N ₁ |
| | NO ENFERMEDAD | c | d | N ₂ |
| | TOTAL | M ₁ | M ₂ | T |

Así, el índice Kappa puede calcularse de la siguiente forma:

1. Se calcula el índice de acuerdo simple observado = $(a+d)/ T$
2. Se determina el porcentaje de acuerdo entre los dos observadores que puede ser explicado por el azar, multiplicándose en la tabla de concordancias y discrepancias los totales de las columnas (M_1 y M_2) por los de las filas (N_1 y N_2), y su suma se divide por el cuadrado del total, de la siguiente forma:

$$\text{Acuerdo esperado por azar} = \frac{M_1 * N_1 + M_2 * N_2}{T^2}$$

3. Se estima el máximo acuerdo que pueden tener los dos médicos no debido al azar que sería: 100% (acuerdo máximo)- acuerdo esperado por azar.
4. El índice Kappa cuantifica el acuerdo real no debido al azar en relación con la coincidencia máxima posible no debida al azar, y su cálculo puede realizarse mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de Kappa (K)} = \frac{\text{Acuerdo observado no atribuible al azar}}{\text{Máximo acuerdo posible no atribuible al azar}}$$

El índice Kappa puede variar desde 0 o desacuerdo total, a 1 o acuerdo total. Según la clasificación de Landis y Koch, estos valores pueden interpretarse como se observa en la Tabla 8¹³⁵.

Tabla 8. Interpretación del índice de Kappa.

| Kappa (K) | Grado de acuerdo |
|------------------|-------------------------|
| < 0,00 | Sin acuerdo |
| 0,00-0,20 | Insignificante |
| 0,21-0,40 | Mediano |
| 0,41-0,60 | Moderado |
| 0,61-0,80 | Sustancial |
| 0,81-1,00 | Casi perfecto |

5.6.11. Cálculo del riesgo coronario

El cálculo del riesgo coronario estima la probabilidad de sufrir un evento cardíaco de origen coronario en un periodo de tiempo determinado generalmente en 10 años. Existen varios métodos para la medida de riesgo coronario, basándose la mayoría en el estudio de Framingham⁹⁹.

Para ello hemos utilizado 5 modelos matemáticos que estiman el riesgo de presentar un evento coronario: UKPDS, FRAMINGHAM, SCORE, REGICOR Y DORICA (estos 4 últimos realizados automáticamente desde una multicalculadora procedente de Internet¹³⁶) y que describimos a continuación:

5.6.11.1. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)

El UKPDS es un estudio realizado en Inglaterra, dirigido desde 1977 hasta 1997 en gente con diabetes tipo 2 recientemente diagnosticada y seguidos entre 6 y 20 años. El UKPDS es un ensayo randomizado controlado que muestra que el tratamiento intensivo de glucemia y de tensión arterial en diabéticos puede disminuir el riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes en individuos recientemente diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2¹³⁷.

Dentro del UKPDS se realizaron distintos estudios como por ejemplo:

- El UKPDS 56, que proporciona una ecuación para estimar el riesgo de un nuevo evento coronario en gente con diabetes tipo 2, basada en datos de 4540 pacientes del UKPDS. Este modelo es específico para diabetes e incorpora la glicemia, la TAS y los niveles de lípidos como factores de riesgo, además de la edad, sexo, etnia, estado de fumador y tiempo desde el diagnóstico de diabetes. Todas las variables incluidas en el modelo final eran estadísticamente significativas ($P < 0.001$, excepto fumador para el cual $p = 0.0013$). Este modelo proporciona la estimación del riesgo de enfermedad coronario requerida por las guías clínicas de prevención primaria de enfermedad coronaria en diabetes tipo 2¹³⁸.

- El UKPDS 66, cuyo análisis se basó en 674 casos de IAM (351 fatales) que ocurrieron en 597 de 5102 pacientes del UKPDS durante un periodo medio de seguimiento de 7 años ya que los pacientes con diabetes tienen un rango más alto de casos fatales de infarto de miocardio e ictus que aquellos sin diabetes. Se concluyó que los pacientes con IAM y ACV fatales tienen una HbA1c más alta que aquellos con IAM y ACV no fatales (odds ratio 1,17 por 1% de HbA1c; $p = 0,014$, odds ratio 1,37 por 1% HbA1c, $p = 0,007$ respectivamente). Otros factores de riesgo para los casos de IAM fatal incluyen el incremento de edad, tensión arterial y niveles de albúmina urinaria. Las ecuaciones han sido añadidas al UKPDS para estimar los rangos de casos fatales de IAM y ACV¹³⁹.

- El UKPDS 68, cuyo objetivo era desarrollar un modelo para diabéticos tipo 2 que pudiera ser usado para estimar la probabilidad de las principales complicaciones relacionadas con la diabetes a lo largo de la vida. Se usaron datos de 3642 pacientes. Después de examinar la validez interna, el UKPDS Outcomes Model fue usado para simular la principal diferencia en la expectativa de calidad de vida en años entre los regímenes de control intensivos y convencionales de glucemia con el 95% del intervalo de confianza de los sucesos observados durante el periodo de seguimiento del UKPDS¹⁴⁰.

Finalmente, el procesador de riesgo UKPDS es una calculadora de riesgo específica para diabéticos basada en 53000 pacientes-año desde el estudio UKPDS. Proporciona la estimación del riesgo y el 95% intervalo de confianza en individuos con diabetes tipo 2 que no tengan enfermedad coronaria conocida para: enfermedad coronaria no fatal y fatal, enfermedad coronaria fatal, ictus no fatal y fatal e ictus fatal. Esto puede ser calculado para cualquiera dando¹³⁷:

- I
- la duración de la diabetes tipo 2,
- la edad,
- el sexo,
- la etnia (blancos caucásicos, afro-caribeños, asiático-indianos),
- el estado de fumador (fumador actual, exfumador, no fumador),
- la presencia o ausencia de fibrilación auricular en el ECG,
- los niveles de HbA1c,
- las cifras de TAS,
- los niveles de colesterol total y
- los niveles de HDL-colesterol

Clasificación de RCV según el UKPDS:

- Pacientes con RCV muy alto: Probabilidad de presentar un IAM o ACV superior al 30% a los 10 años

- Pacientes con RCV alto: Probabilidad de presentar un IAM o ACV entre el 20 y el 30% a los 10 años

-Pacientes con RCV moderado: Probabilidad de presentar un IAM o ACV entre el 15 y 20% a los 10 años

-Pacientes con RCV bajo: Probabilidad de presentar un IAM o ACV inferior al 15% a los 10 años

5.6.11.2. FRAMINGHAM

El estudio Framingham se inició en el año 1948 bajo la dirección del National Heart Institute (ahora conocido como el National Heart, Lung, and Blood Institute; NHLBI) y desde 1971, ha sido dirigido en colaboración con la Universidad de Boston.

El objetivo del estudio Framingham era la identificación de los factores o características comunes que contribuían a la ECV (DM, obesidad, HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo y sedentarismo) siguiendo su desarrollo en un largo periodo de tiempo en un gran grupo de participantes que todavía no habían desarrollado síntomas visibles de ECV ni habían sufrido un IAM o ACV.

La investigación reclutó 5209 hombres y mujeres entre las edades de 30 y 62 procedentes de la ciudad de Framingham, Massachussets. En 1971, el estudio recluto un segundo grupo generacional, 5124 hijos adultos y esposas de los participantes originales. Una tercera generación (los hijos de la segunda) fueron reclutados y examinados, buscando adicionalmente entender como los factores genéticos se relacionan con la ECV. El objetivo era reclutar y examinar 3500 nietos del estudio original.

Consideraciones del estudio Framingham¹¹³:

- Las tablas que estiman el riesgo son solo para personas sin enfermedad coronaria conocida.
- El algoritmo de riesgo solo abarca enfermedad coronaria, no otras enfermedades del corazón ni vasculares.
- La población del estudio era la mayoría caucásica por lo que puede no adecuarse a otras poblaciones.
- Para algunos de los grupos de edad-sexo, el número de los eventos es bastante pequeño por lo que la estimación del riesgo de estos grupos puede tener escasa precisión.
- Otras organizaciones están considerando como la información del algoritmo de riesgo de Framingham podría ser incorporadas dentro de la práctica clínica.
- El modelo matemático de riesgo Framingham estima el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria dentro de un periodo de tiempo de 10 años por lo que puede no reflejar adecuadamente el riesgo coronario de por vida de adultos jóvenes.
- La presencia de algún factor de riesgo coronario requiere la atención apropiada porque puede conferir un alto riesgo para enfermedad coronaria con el paso de tiempo.
- Cada edad es un determinante destacado para el riesgo coronario, ya que aventurar el riesgo coronario a 10 años en personas mayores puede sobreidentificar candidatos para intervenciones agresivas debiéndose utilizar más el riesgo relativo (riesgo en comparación con bajo riesgo individual) que el absoluto.
- El riesgo derivado de este algoritmo no debería ser usado en lugar de un examen médico.

La ecuación de Framingham está basada en una población norteamericana que tiene un riesgo coronario superior al de los países de la zona mediterránea europea. Por lo tanto, el riesgo obtenido con tablas basadas en este estudio sobrestimarán el riesgo de la población española que tiene una incidencia más baja de CI^{141,142}.

La tabla de Framingham de Anderson de 1991 (Figura 8)¹¹², recomendada por el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS)¹⁴³ y la más utilizada en la bibliografía internacional, estima el riesgo coronario total a los 10 años (riesgo de desarrollar uno de los siguientes: angina de pecho, IAM, o muerte por enfermedad cardíaca). Presenta algunas ventajas respecto a otras tablas como son: simplicidad de uso (una sola tabla para todas las situaciones), mayor precisión en el cálculo de riesgo al dar un valor numérico en vez de un rango de valores y utilizar una medida, como es el riesgo coronario total, que es el que ha sido utilizado hasta ahora para determinar el riesgo. Además, incluye el HDL-colesterol que tiene importancia en la población española por tener niveles más altos que en otros países europeos y norteamericanos.

Figura 8. Tabla de Predicción del riesgo coronario del estudio de Framingham

| TABLA 1. Tabla de Anderson (1991) | | | | | | | | | | | |
|--|--------|----------------|--------|--------------|-----------|--------------------|--------|------------|--------|----------------|--------|
| Mujeres (edad) | Puntos | Varones (edad) | Puntos | cHDL (mg/dl) | Puntos | Colesterol (mg/dl) | Puntos | PAS (mmHg) | Puntos | Otros factores | Puntos |
| 30 | -12 | 30 | -2 | 25-26 | 7 | 139-151 | -3 | 98-104 | -2 | Tabaquismo | 4 |
| 31 | -11 | 31 | -1 | 27-29 | 6 | 152-166 | -2 | 105-112 | -1 | Diabetes | |
| 32 | -9 | 32-33 | 0 | 30-32 | 5 | 167-182 | -1 | 113-120 | 0 | Varones | 3 |
| 33 | -8 | 34 | 1 | 33-35 | 4 | 183-199 | 0 | 121-129 | 1 | Mujeres | 6 |
| 34 | -6 | 35-36 | 2 | 36-38 | 3 | 200-219 | 1 | 130-139 | 2 | HVI | 9 |
| 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 | | | | | | | | |
| Puntos y riesgos coronarios a los 10 años | | | | | | | | | | | |
| Puntos | Riesgo | Puntos | Riesgo | 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 | | | | |
| PAS: presión arterial sistólica; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; HVI: criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda (en caso de no disponer electrocardiograma se asumirá como negativo). | | | | | | | | | | | |

Fuente: Anderson KM, Wilson PDW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-362.

En esta tabla se tienen en cuenta las siguientes variables:

- Edad (a los pacientes de edad inferior a 30 se les consideraba como 30 y las mayores de 75 como 75)
- Sexo
- HDL - Colesterol
- Colesterol total
- TAS
- Tabaquismo
- DM
- Signos electrocardiográficos de HVI

Clasificación de RCV según la tabla de predicción de Framingham:

- Pacientes con RCV elevado (umbral de tratamiento con fármacos): Probabilidad de presentar un evento coronario superior al 20% a los 10 años
- Pacientes con RCV medio: Probabilidad de presentar un evento coronario entre el 10 y el 20% a los 10 años
- Pacientes con RCV bajo: Probabilidad de presentar un evento coronario inferior al 10% a los 10 años

5.6.11.3. SCORE ¹⁴⁴

El PAPPS recomienda desde el año 2003 como método para calcular el riesgo el sistema del SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) contenido en el Third Joint Task Force para países de bajo riesgo y mediante la determinación del colesterol total. El cambio a la tabla del SCORE se justifica por la obtención de un riesgo más acorde con el de la población española. Las cohortes utilizadas para elaborar la ecuación del SCORE provienen de 12 países del sur de Europa, entre ellos España (tres cohortes catalanas), ya que en ellos existe una menor evidencia entre el colesterol total y CI que la que se detecta en los países nórdicos; mientras que la ecuación de Framingham utiliza una población de EEUU con un riesgo mayor que el español.

Esta tabla (Figura 9 y 10) proporciona el riesgo de mortalidad cardiovascular, coronaria y no coronaria, incluida la enfermedad isquémica del corazón, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica, en los próximos 10 años. Para ello, se han tenido en cuenta:

|

- Edad (a los pacientes de edad inferior a 40 se les consideraba como 40 y a mayores de 65, como 65)

- Sexo

- Tabaquismo

- Colesterol total o la razón colesterol total / colesterol-HDL.

- TAS

El resultado obtenido se ajusta si hay presencia de diabetes, multiplicándose por 2 en el caso de los hombres y por 4 en el caso de las mujeres.

Figura 9. Tabla de Predicción del riesgo coronario del estudio de SCORE para poblaciones de bajo riesgo cardiovascular (Bélgica, Francia, Grecia, Italia, Luxemburgo, España, Suiza y Portugal) y que utiliza el HDL-colesterol.

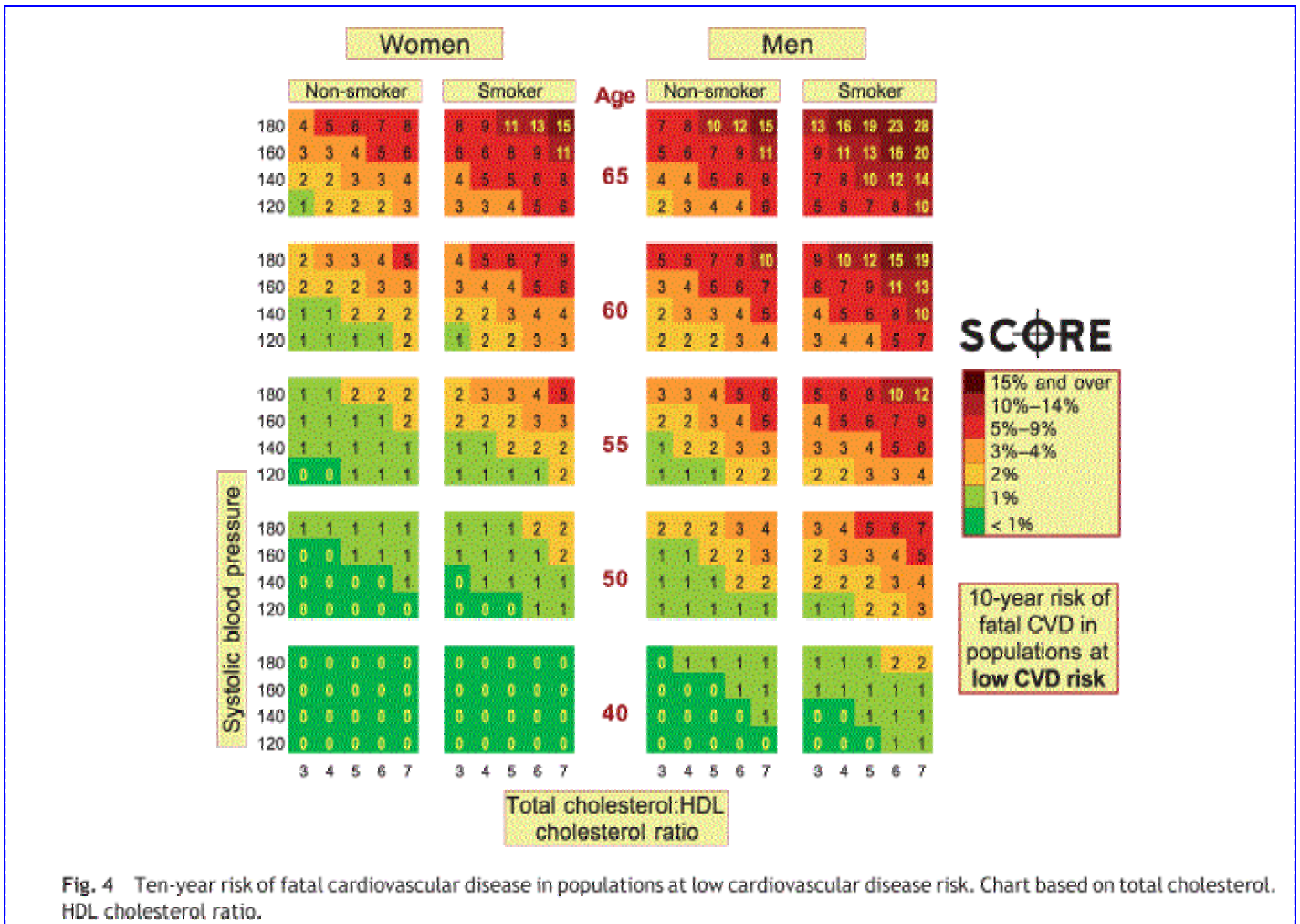


Fig. 4 Ten-year risk of fatal cardiovascular disease in populations at low cardiovascular disease risk. Chart based on total cholesterol. HDL cholesterol ratio.

Fuente : Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003 Jun; 24(11):987-1003

Figura 10. Tabla de Predicción del riesgo coronario del estudio de SCORE para poblaciones de alto riesgo cardiovascular (el resto) y que utiliza el HDL-colesterol.

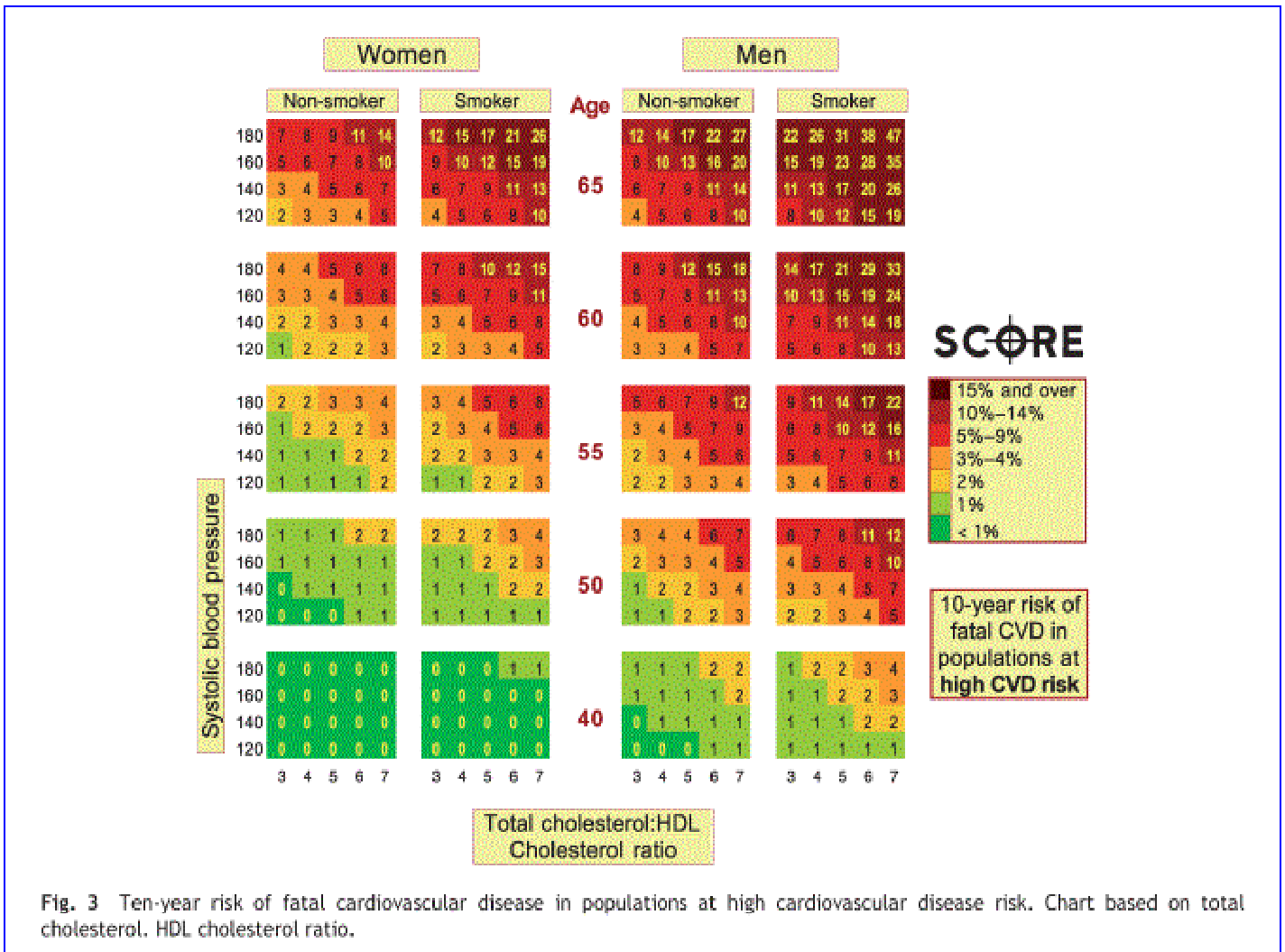


Fig. 3 Ten-year risk of fatal cardiovascular disease in populations at high cardiovascular disease risk. Chart based on total cholesterol, HDL cholesterol ratio.

Fuente : Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003 Jun; 24(11):987-1003

Clasificación del RCV según la tabla de predicción de SCORE ¹⁴³:

- Pacientes con RCV alto: Riesgo de muerte cardiovascular superior o igual al 5% a los 10 años. Se incluyen los pacientes con diagnóstico de DM con microalbuminuria, aunque no como equivalente de riesgo de CI como en otras recomendaciones.

- Pacientes con RCV moderado: Hipertensos, dislipémicos o fumadores y riesgo de muerte cardiovascular inferior al 5% a los 10 años.

- Pacientes con RCV bajo: ausencia de factores de riesgo

5.6.11.4. REGICOR: Registre Gironí de Coronariopaties ¹⁴⁵

En ausencia de estudios poblacionales de cohorte en nuestro país, se han propuesto mecanismos para calibrar la función de riesgo coronario de Framingham atendiendo a la prevalencia local de los factores de RCV y a la incidencia de acontecimientos coronarios.

El REGICOR, creado en 1988, investigó todos los casos sospechosos de IAM en seis comarcas de la provincia de Gerona, cuya población entre 35 y 74 años era de aproximadamente 200.000 habitantes. Dado que la tasa de incidencia de angina y de infarto silente era desconocida, se asumió que la proporción fuese similar a la de Framingham.

Tiene en cuenta las siguientes variables:

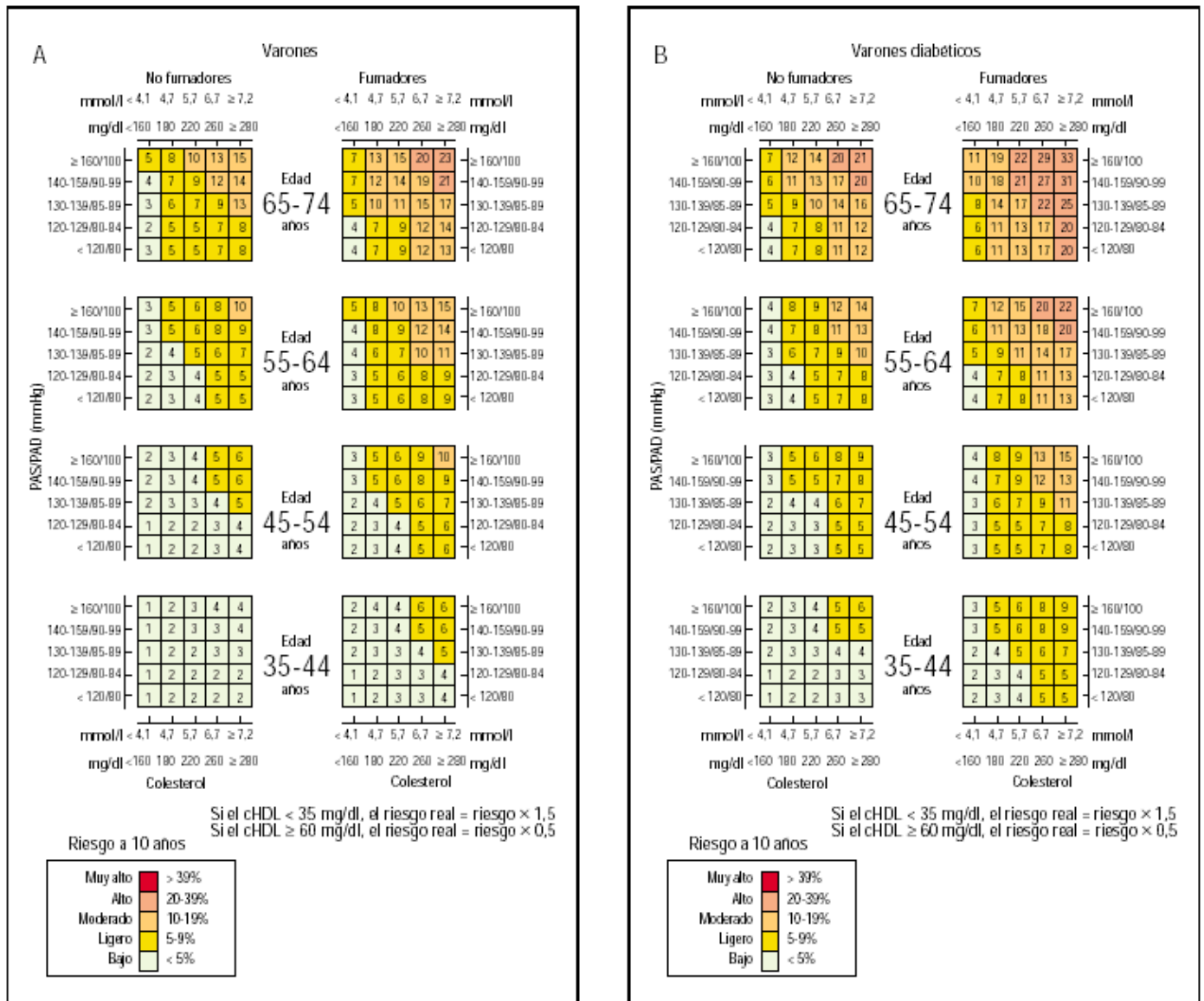
- Sexo
- Edad (a los pacientes de edad inferior a 35 se les consideraba como 35 y los mayores de 74 como 74)
- TAS, TAD
- Tabaquismo
- Colesterol total, HDL-colesterol (si el HDL-colesterol es <35 mg/dl , el riesgo se incrementa el 50% y si HDL-colesterol es > 60 mg/dl, el riesgo se reduce un 50%)
- DM

Se usó la ecuación de Framingham, que incluye el HDL-colesterol. Se calcularon las probabilidades de acontecimiento a los 10 años y se elaboraron unas tablas con códigos de color y la probabilidad exacta en cada casilla correspondiente a las distintas combinaciones de los factores de riesgo clásicos, para una concentración de HDL- colesterol de 35-59 mg/dl (Figuras 11 y 12).

Las tasas de acontecimientos coronarios y la prevalencia de factores de riesgo difieren considerablemente entre la población estudiada y la de Framingham. La proporción de combinaciones de factores de riesgo que determinan un riesgo de CI grave o muy grave (es decir, > 20% de riesgo a 10 años) en el conjunto de las tablas calibradas es 13 veces menor que en las originales. Se incluyeron tablas calibradas específicas para población diabética

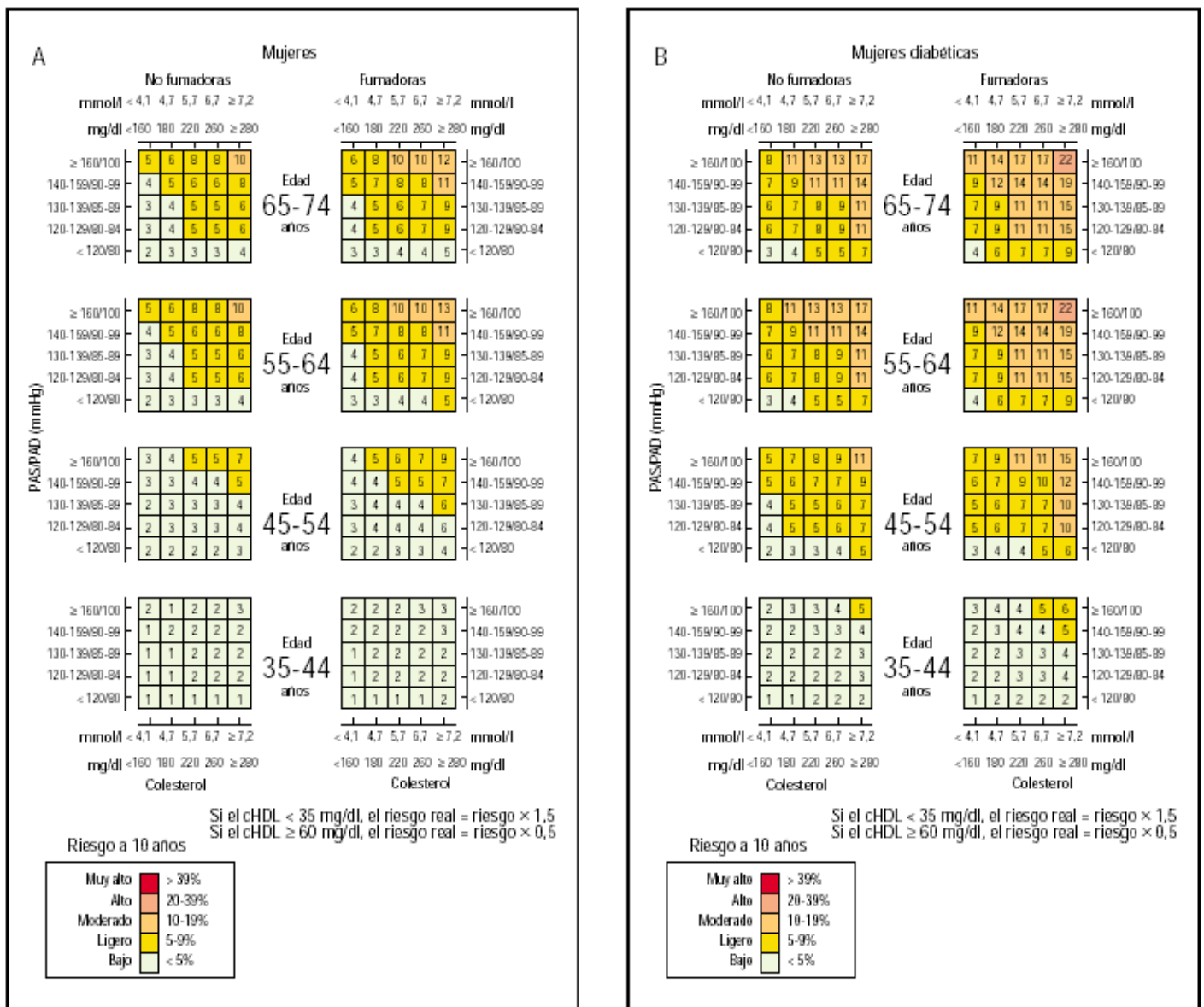
La función de Framingham calibrada puede constituir un instrumento para estimar con más precisión el riesgo coronario global en la prevención primaria de esta enfermedad en España pero no llevan asociada ninguna recomendación que indique a partir de qué nivel de riesgo hay que realizar la intervención preventiva.

Figura 11. Estimación de riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada para hombres y para aquellos que padecen diabetes



Fuente: Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, Ramos R, Sala J, Masia R, Rohlfis I, Elosua R, Kannel WB. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. Rev Esp Cardiol. 2003 Mar;56(3):253-261

Figura 12. Estimación de riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada para mujeres y para aquellas que padecen diabetes.



Fuente: Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, Ramos R, Sala J, Masia R, Rohlfs I, Elosua R, Kannel WB. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. Rev Esp Cardiol. 2003 Mar;56(3):253-261

5.6.11.5. DORICA¹⁴⁶

El estudio DORICA se llevó a cabo a partir de un conjunto de datos configurado por estudios epidemiológicos nutricionales y de factores de RCV de carácter transversal, realizados entre 1990 y 2000 sobre muestras aleatorias representativas de la población de Andalucía (1998), Baleares (2000), Canarias (1998), Cataluña (1993), Galicia (1998), Madrid (1994), Región de Murcia (1992), País Vasco (1990) y Comunidad Valenciana (1994). En este estudio se ha incluido la población adulta no institucionalizada con edades comprendidas entre 25 y 64 años (n = 14.616; 6.796 varones y 7.820 mujeres).

Para la elaboración de este trabajo se contemplaron las siguientes variables:

- Personales: edad, sexo y antecedentes de salud.
- Hábitos de vida: consumo de tabaco.
- Exploración física y antropometría: peso, talla, IMC, circunferencias de la cintura y de la cadera, TAS y TAD.
- Bioquímica: glucemia basal, colesterol total, HDL-colesterol y LDL-colesterol y triglicéridos.

En el estudio DORICA se ha calibrado la ecuación de Framingham¹¹³ sustituyendo los parámetros de la población del estudio americano por la estimación de la tasa de acontecimientos coronarios en España a partir del estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda¹⁴⁷), y la edad media y la prevalencia de factores de riesgo estimada en el conjunto de datos configurado en el estudio DORICA. En esta ecuación se consideran el HDL-colesterol y el grado de HTA a partir de la TAS y TAD. Se ha asumido que la desconocida incidencia de angina y de IAM silente en España es similar a la observada en el estudio de Framingham, aplicando el factor de corrección proporcional estimado, que incrementa la tasa de incidencia de acontecimientos mayores en varones y mujeres, respectivamente.

En la expresión gráfica de las tablas de riesgo se ha utilizado un código de colores para indicar la intensidad gradual del riesgo en las distintas combinaciones de factores en varones y mujeres, de manera independiente para las personas diabéticas y no diabéticas (Figuras 13 y 14).

Figura 13. Tablas de estimación de riesgo coronario en España según el score DORICA para varones y varones diabéticos

VARONES NO DIABÉTICOS

| No fumadores | | | | | | Fumadores | | | | | |
|-----------------------|-------|-----|-----|-----|-------|-----------------------|-------|-----|-----|-----|-------|
| CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 | CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 |
| ≥ 160/100 | 6 | 11 | 14 | 19 | 22 | ≥ 160/100 | 10 | 19 | 22 | 22 | 34 |
| 140-159/ 90-99 | 6 | 11 | 13 | 17 | 20 | 140-159/ 90-99 | 9 | 17 | 20 | 20 | 31 |
| 130-139/ 85-89 | 5 | 8 | 10 | 14 | 16 | 130-139/ 85-89 | 7 | 14 | 16 | 16 | 25 |
| 120-129/ 80-84 | 3 | 7 | 8 | 11 | 12 | 120-129/ 80-84 | 6 | 11 | 13 | 13 | 20 |
| < 120/80 | 3 | 7 | 8 | 11 | 12 | < 120/80 | 6 | 11 | 13 | 13 | 20 |

55-64 años

| No fumadores | | | | | | Fumadores | | | | | |
|-----------------------|-------|-----|-----|-----|-------|-----------------------|-------|-----|-----|-----|-------|
| CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 | CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 |
| ≥ 160/100 | 4 | 8 | 9 | 13 | 14 | ≥ 160/100 | 7 | 13 | 15 | 20 | 23 |
| 140-159/ 90-99 | 4 | 7 | 8 | 11 | 13 | 140-159/ 90-99 | 6 | 12 | 14 | 19 | 21 |
| 130-139/ 85-89 | 3 | 6 | 7 | 9 | 11 | 130-139/ 85-89 | 5 | 9 | 11 | 15 | 17 |
| 120-129/ 80-84 | 2 | 4 | 5 | 7 | 8 | 120-129/ 80-84 | 4 | 7 | 8 | 11 | 13 |
| < 120/80 | 2 | 4 | 5 | 7 | 8 | < 120/80 | 4 | 7 | 8 | 11 | 13 |

45-54 años

| No fumadores | | | | | | Fumadores | | | | | |
|-----------------------|-------|-----|-----|-----|-------|-----------------------|-------|-----|-----|-----|-------|
| CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 | CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 |
| ≥ 160/100 | 3 | 5 | 6 | 8 | 9 | ≥ 160/100 | 4 | 8 | 10 | 13 | 15 |
| 140-159/ 90-99 | 2 | 4 | 5 | 7 | 8 | 140-159/ 90-99 | 4 | 7 | 9 | 12 | 14 |
| 130-139/ 85-89 | 2 | 3 | 4 | 6 | 7 | 130-139/ 85-89 | 3 | 6 | 7 | 9 | 11 |
| 120-129/ 80-84 | 1 | 3 | 3 | 4 | 5 | 120-129/ 80-84 | 2 | 4 | 5 | 7 | 8 |
| < 120/80 | 1 | 3 | 3 | 4 | 5 | < 120/80 | 2 | 4 | 5 | 7 | 8 |

35-44 años

| No fumadores | | | | | | Fumadores | | | | | |
|-----------------------|-------|-----|-----|-----|-------|-----------------------|-------|-----|-----|-----|-------|
| CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 | CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 |
| ≥ 160/100 | 1 | 3 | 3 | 5 | 6 | ≥ 160/100 | 2 | 5 | 6 | 8 | 10 |
| 140-159/ 90-99 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 140-159/ 90-99 | 2 | 4 | 5 | 7 | 9 |
| 130-139/ 85-89 | 1 | 2 | 2 | 3 | 4 | 130-139/ 85-89 | 2 | 3 | 4 | 6 | 7 |
| 120-129/ 80-84 | < 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 120-129/ 80-84 | 1 | 3 | 3 | 4 | 5 |
| < 120/80 | < 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | < 120/80 | 1 | 3 | 3 | 4 | 5 |

25-34 años

Riesgo a 10 años

Muy alto ≥ 40%

Alto 20-39%

Moderado 10-19%

Ligero 5-9%

Bajo < 5%

Si el cHDL < 35 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 1,5

Si el cHDL ≥ 60 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 0,5

VARONES DIABÉTICOS

| No fumadores | | | | | | Fumadores | | | | | |
|-----------------------|-------|-----|-----|-----|-------|-----------------------|-------|-----|-----|-----|-------|
| CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 | CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 |
| ≥ 160/100 | 9 | 18 | 21 | 27 | 31 | ≥ 160/100 | 15 | 28 | 32 | 42 | 46 |
| 140-159/ 90-99 | 9 | 16 | 19 | 25 | 29 | 140-159/ 90-99 | 14 | 26 | 30 | 39 | 43 |
| 130-139/ 85-89 | 7 | 13 | 15 | 20 | 23 | 130-139/ 85-89 | 11 | 21 | 24 | 32 | 36 |
| 120-129/ 80-84 | 5 | 10 | 12 | 16 | 18 | 120-129/ 80-84 | 9 | 16 | 19 | 25 | 29 |
| < 120/80 | 5 | 10 | 12 | 16 | 18 | < 120/80 | 9 | 16 | 19 | 25 | 29 |

55-64 años

| No fumadores | | | | | | Fumadores | | | | | |
|-----------------------|-------|-----|-----|-----|-------|-----------------------|-------|-----|-----|-----|-------|
| CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 | CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 |
| ≥ 160/100 | 6 | 12 | 14 | 19 | 21 | ≥ 160/100 | 10 | 19 | 22 | 29 | 33 |
| 140-159/ 90-99 | 6 | 11 | 13 | 17 | 20 | 140-159/ 90-99 | 9 | 17 | 20 | 27 | 31 |
| 130-139/ 85-89 | 4 | 8 | 10 | 14 | 16 | 130-139/ 85-89 | 7 | 14 | 16 | 22 | 25 |
| 120-129/ 80-84 | 3 | 6 | 8 | 10 | 12 | 120-129/ 80-84 | 6 | 11 | 13 | 17 | 20 |
| < 120/80 | 3 | 6 | 8 | 10 | 12 | < 120/80 | 6 | 11 | 13 | 17 | 20 |

45-54 años

| No fumadores | | | | | | Fumadores | | | | | |
|-----------------------|-------|-----|-----|-----|-------|-----------------------|-------|-----|-----|-----|-------|
| CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 | CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 |
| ≥ 160/100 | 4 | 7 | 9 | 12 | 14 | ≥ 160/100 | 6 | 12 | 14 | 19 | 22 |
| 140-159/ 90-99 | 3 | 7 | 8 | 11 | 13 | 140-159/ 90-99 | 6 | 11 | 13 | 18 | 20 |
| 130-139/ 85-89 | 3 | 5 | 6 | 9 | 10 | 130-139/ 85-89 | 5 | 9 | 10 | 14 | 16 |
| 120-129/ 80-84 | 2 | 4 | 5 | 7 | 8 | 120-129/ 80-84 | 3 | 7 | 8 | 11 | 13 |
| < 120/80 | 2 | 4 | 5 | 7 | 8 | < 120/80 | 3 | 7 | 8 | 11 | 13 |

35-44 años

| No fumadores | | | | | | Fumadores | | | | | |
|-----------------------|-------|-----|-----|-----|-------|-----------------------|-------|-----|-----|-----|-------|
| CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 | CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 |
| ≥ 160/100 | 2 | 5 | 5 | 7 | 9 | ≥ 160/100 | 4 | 8 | 9 | 12 | 14 |
| 140-159/ 90-99 | 2 | 4 | 5 | 7 | 8 | 140-159/ 90-99 | 4 | 7 | 8 | 11 | 13 |
| 130-139/ 85-89 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 130-139/ 85-89 | 3 | 5 | 7 | 9 | 10 |
| 120-129/ 80-84 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 120-129/ 80-84 | 2 | 4 | 5 | 7 | 8 |
| < 120/80 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | < 120/80 | 2 | 4 | 5 | 7 | 8 |

25-34 años

Riesgo a 10 años

Muy alto ≥ 40%

Alto 20-39%

Moderado 10-19%

Ligero 5-9%

Bajo < 5%

Si el cHDL < 35 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 1,5

Si el cHDL ≥ 60 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 0,5

Fig. 1. Tablas de riesgo de acontecimiento coronario en varones no diabéticos con diferentes combinaciones de factores de riesgo y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) entre 35 y 59 mg/dl. CT: colesterol total; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Fig. 2. Tablas de riesgo de acontecimiento coronario en varones diabéticos con diferentes combinaciones de factores de riesgo y HDL entre 35 y 59 mg/dl. CT: colesterol total; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

r fuente: Aranceta J, Perez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, Monereo S, Millan J; Grupo Colaborativo para el estudio DORICA fase 2. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. Med Clin (Barc). 2004 Nov 20; 123(18):686-91. Erratum in: Med Clin (Barc). 2004 Dec 4; 123(20):30.

Figura 14. Tablas de estimación de riesgo coronario en España según el score DORICA para mujeres y mujeres diabéticas

| MUJERES NO DIABÉTICAS | | | | | |
|-----------------------|-------|-----|-----------|-----|-------|
| No fumadoras | | | Fumadoras | | |
| CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 |
| ≥ 160/100 | 8 | 10 | 12 | 12 | 16 |
| 140-159/ 90-99 | 6 | 8 | 10 | 10 | 14 |
| 130-139/ 85-89 | 4 | 6 | 7 | 8 | 10 |
| 120-129/ 80-84 | 4 | 6 | 7 | 8 | 10 |
| < 120/80 | 3 | 4 | 4 | 5 | 6 |

| MUJERES NO DIABÉTICAS | | | | | |
|-----------------------|-------|-----|-----------|-----|-------|
| No fumadoras | | | Fumadoras | | |
| CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 |
| ≥ 160/100 | 5 | 6 | 8 | 8 | 11 |
| 140-159/ 90-99 | 4 | 5 | 6 | 7 | 9 |
| 130-139/ 85-89 | 3 | 4 | 5 | 5 | 6 |
| 120-129/ 80-84 | 3 | 4 | 5 | 5 | 6 |
| < 120/80 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 |

| MUJERES NO DIABÉTICAS | | | | | |
|-----------------------|-------|-----|-----------|-----|-------|
| No fumadoras | | | Fumadoras | | |
| CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 |
| ≥ 160/100 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| 140-159/ 90-99 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 |
| 130-139/ 85-89 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 |
| 120-129/ 80-84 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 |
| < 120/80 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 |

| MUJERES NO DIABÉTICAS | | | | | |
|-----------------------|-------|-----|-----------|-----|-------|
| No fumadoras | | | Fumadoras | | |
| CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 |
| ≥ 160/100 | < 1 | < 1 | 1 | 1 | 1 |
| 140-159/ 90-99 | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 | 1 |
| 130-139/ 85-89 | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 |
| 120-129/ 80-84 | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 |
| < 120/80 | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 |

Riesgo a 10 años

Muy alto ≥ 40%

Alto 20-39%

Moderado 10-19%

Ligero 5-9%

Bajo < 5%

Si el cHDL < 35 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 1,5

Si el cHDL ≥ 60 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 0,5

| MUJERES DIABÉTICAS | | | | | |
|-----------------------|-------|-----|-----------|-----|-------|
| No fumadoras | | | Fumadoras | | |
| CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 |
| ≥ 160/100 | 14 | 17 | 21 | 22 | 28 |
| 140-159/ 90-99 | 11 | 14 | 17 | 18 | 23 |
| 130-139/ 85-89 | 8 | 11 | 13 | 14 | 18 |
| 120-129/ 80-84 | 8 | 11 | 13 | 14 | 18 |
| < 120/80 | 5 | 7 | 8 | 9 | 11 |

| MUJERES DIABÉTICAS | | | | | |
|-----------------------|-------|-----|-----------|-----|-------|
| No fumadoras | | | Fumadoras | | |
| CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 |
| ≥ 160/100 | 9 | 11 | 14 | 14 | 19 |
| 140-159/ 90-99 | 7 | 9 | 11 | 12 | 15 |
| 130-139/ 85-89 | 5 | 7 | 8 | 9 | 12 |
| 120-129/ 80-84 | 5 | 7 | 8 | 9 | 12 |
| < 120/80 | 3 | 4 | 5 | 5 | 7 |

| MUJERES DIABÉTICAS | | | | | |
|-----------------------|-------|-----|-----------|-----|-------|
| No fumadoras | | | Fumadoras | | |
| CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 |
| ≥ 160/100 | 4 | 5 | 6 | 6 | 8 |
| 140-159/ 90-99 | 3 | 4 | 5 | 5 | 7 |
| 130-139/ 85-89 | 2 | 3 | 3 | 3 | 5 |
| 120-129/ 80-84 | 2 | 3 | 3 | 3 | 5 |
| < 120/80 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 |

| MUJERES DIABÉTICAS | | | | | |
|-----------------------|-------|-----|-----------|-----|-------|
| No fumadoras | | | Fumadoras | | |
| CT (mg/dl) PAS/PAD | < 160 | 180 | 220 | 260 | ≥ 280 |
| ≥ 160/100 | 5 | 6 | 8 | 8 | 11 |
| 140-159/ 90-99 | 4 | 5 | 6 | 7 | 9 |
| 130-139/ 85-89 | 3 | 4 | 5 | 5 | 6 |
| 120-129/ 80-84 | 3 | 4 | 5 | 5 | 6 |
| < 120/80 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 |

Riesgo a 10 años

Muy alto ≥ 40%

Alto 20-39%

Moderado 10-19%

Ligero 5-9%

Bajo < 5%

Si el cHDL < 35 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 1,5

Si el cHDL ≥ 60 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 0,5

Fig. 3. Tablas de riesgo de acontecimiento coronario en mujeres no diabéticas con diferentes combinaciones de factores de riesgo y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) entre 35 y 59 mg/dl. CT: colesterol total; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Fig. 4. Tablas de riesgo de acontecimiento coronario en mujeres diabéticas con diferentes combinaciones de factores de riesgo y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) entre 35 y 59 mg/dl. CT: colesterol total; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Fuente: Aranceta J, Perez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, Monereo S, Millan J; Grupo Colaborativo para el estudio DORICA fase 2. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. Med Clin (Barc). 2004 Nov 20; 123(18):686-91. Erratum in: Med Clin (Barc). 2004 Dec 4; 123(20):30.

Los resultados del estudio DORICA han puesto de manifiesto una mayor frecuencia de factores de RCV en sujetos obesos respecto a los de normopeso. El 58,8% de los sujetos obesos ($IMC \geq 30$) presentaban, además, al menos un factor de riesgo asociado.

Algunos trabajos recientes llevados a cabo en España ponen de manifiesto que, entre las diferentes tablas disponibles, las elaboradas a partir de los datos del estudio de Framingham son las que permiten clasificar mejor a los sujetos en función del riesgo y, por tanto, ajustar mejor la intervención terapéutica. La evidencia disponible también sugiere que la adaptación de las tablas de Framingham a las características de la población en que se aplican permite una mejor clasificación. Las tablas confeccionadas a partir del estudio DORICA se derivan de la adaptación de esta función a la prevalencia de factores de riesgo en España. Por tanto, son de utilidad práctica mientras no sea posible llevar a cabo un estudio de cohortes que permita elaborar una función específica para el cálculo del riesgo coronario global o incluso para el RCV en su conjunto.

I

A continuación resumimos en la siguiente tabla (Tabla 9) las variables que utilizan cada modelo:

Tabla 9. Variables que utilizan las fórmulas de cálculo de riesgo cardiovascular

| | UKPDS | Framingham (edad limite: 30- 74 años) | SCORE (edad limite: 40- 65 años) | REGICOR (edad limite: 74 años) | DORICA (edad limite: 25- 74 años) |
|-------------------------|--|--|---|---|--|
| Edad | si | si | si | si | si |
| Sexo | si | si | si | si | si |
| Etnia | si | No | No | No | No |
| Diabetes | si (HbA1c y duración) | si | No | si | si |
| Tabaquismo | si (fumador, exfumador o no fumador) | si | si | si | si |
| Colesterol total | si | si | si | si | si |
| HDL-Colesterol | si | si | No | si | si |
| TAS | si | si | si | si | si |
| TAD | No | No | No | si | si |
| HVI en EKG | No (FA si) | si | No | No | No |

5.7. Justificación del tamaño muestral

En el registro informatizado del Centro de Salud de Cambre en el momento del estudio se identificaron 486 pacientes diabéticos, lo que representa una prevalencia del 2,8%, en población >14 años $(486/17279)^{148}$.

Del total del pacientes identificados (486) para una seguridad del 95% ($\alpha= 0.05$) y una precisión de $\pm 3,5\%$ se precisarían 301 pacientes. Asumiendo un 20% de pérdidas de información el tamaño muestral requerido sería de 376; $(301(1/1-p))$, siendo p la probabilidad de pérdidas (0,20).

Tras la selección aleatoria de dichos pacientes han participado finalmente en el estudio 339 pacientes. Dicho tamaño muestral, finalmente, nos permite estimar los parámetros de interés con una seguridad del 95% y una precisión de $\pm 2,94\%$.

5.8. Análisis estadístico |

Tras depurar la base de datos de posibles errores, se realiza un estudio descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación típica, mínimo, máximo. Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto con su 95% intervalo de confianza.

Para la comparación de medias tras la comprobación de normalidad con el Test de Kolgomorov-Smirnov, se utilizó la T de Student o el Test de Mann-Whitney. La comparación múltiple de medias se realizó por medio de ANOVA o Test de Kruskal- Wallis. La asociación de variables cualitativas se estimó por medio del estadístico Chi- cuadrado y estimación del OR con su 95% intervalo de confianza. Para determinar las variables asociadas a la presencia de arteriopatía severa se realizó un análisis de regresión logística utilizando como variable dependiente la presencia o no de arteriopatía y como covariables las variables que en el análisis

univariado se encontraron asociadas a la presencia de arteriopatía o eran clínicamente relevantes.

A su vez, se realizaron modelos de regresión múltiple para identificar que variables modificaban el aclaramiento de creatinina utilizando como variable dependiente el valor del aclaramiento y como covariables las variables que en el análisis univariado se asociaron con el aclaramiento o eran clínicamente relevantes.

Para el estudio de la validez de la claudicación clínica y de los modelos matemáticos de RCV como predictores de arteriopatía periférica se calcularon la sensibilidad, la especificidad, VPP y VPN, los cocientes de probabilidad positivos y negativos con sus 95% I.C (intervalo de confianza), utilizando como patrón oro la presencia o no de arteriopatía según el doppler.

A su vez, se calculó por medio de las curvas ROC el área bajo la curva para el estudio de variables cuantitativas (Índice tobillo/brazo, aclaramiento de creatinina, puntuación de la medición de los modelos de riesgo cardiovascular) y la presencia o no de claudicación y arteriopatía.

5.9. Estrategia de búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se realizó a través de:

5.9.1. PubMed¹⁴⁹, que permite el acceso a bases de datos bibliográficas compiladas por la National Library of Medicine. Se utilizaron palabras clave buscadas en MeSH Database como: peripheral vascular disease, intermittent claudication, diabetes mellitus tipo 2, hypertension, dyslipidemia, obesity, smoking. Además se utilizaron como términos libres: doppler, ankle brachial index, peripheral arterial disease, cardiovascular risk factors

5.9.2. Cochrane¹⁵⁰, que es una base de datos de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos en español. Se utilizaron los siguientes términos: diabetes, riesgo cardiovascular, arteriopatía periférica, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente.

5.9.3. ISI WOK. SCI (Science Citation Index Expanded)¹⁵¹, que es una base de datos especializada en ciencia y tecnología (agricultura, biología, química, medicina...y recoge artículos publicados en más de 5800 publicaciones científicas internacionales. Se utilizaron los términos: diabetes, riesgo cardiovascular, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, índice tobillo-brazo.

5.10. Aspectos ético-legales

La realización del estudio se ejecutó tras pedir el consentimiento informado a los pacientes para su participación voluntaria en el mismo. Así mismo, se solicitó la autorización al personal sanitario del Centro de Salud de Cambre.

Durante todas las fases del estudio se ha mantenido la confidencialidad de la información de los pacientes según la legislación vigente.

I

5.11. Limitaciones del estudio:

Es evidente que la selección de los pacientes diabéticos del Centro de Salud de Cambre podría generar un sesgo de selección en el sentido de que dicha muestra de pacientes no tiene porque ser representativa de la población general de pacientes diabéticos. La única forma de poder valorar la representatividad de dichos pacientes y por tanto, la validez externa del estudio es comparar los resultados obtenidos con estudios realizados en otras áreas o países con distintos pacientes y diferentes investigadores. La prevalencia de los factores de riesgo identificados, así como, la prevalencia de arteriopatía periférica es consistente con otras publicaciones, con lo cual, el posible sesgo de selección y la falta de validez externa no deben ser considerados como limitaciones en este estudio por la consistencia de los hallazgos previamente mencionados.

Los posibles sesgos de información derivados de mediciones equivocadas de los resultados analíticos o de instrumentos de medida los hemos combatido utilizando tres mediciones diferentes de cada uno de los parámetros estimados analíticos y de tensión arterial. Así mismo, la realización del doppler se llevó a cabo después de la utilización y manejo previo del doppler con cincuenta pacientes diferentes a los incluidos en este estudio durante meses anteriores a la ejecución del mismo.

Para el control de los posibles sesgos de confusión en la determinación de las variables asociadas a la arteriopatía periférica se realizó un análisis multivariado de regresión logística.

Dado que esto es un estudio observacional de prevalencia y no analizamos la secuencia temporal de los eventos a lo largo del tiempo, las asociaciones encontradas no tienen porque ser causales, ya que este tipo de estudios no permite dicha inferencia.

6. RESULTADOS

I

6.1. Características generales, antecedentes médicos, tratamiento actual y prevalencia de factores de riesgo cardiovascular.

Las características de los pacientes incluidos en el estudio, así como, los antecedentes médicos y el tratamiento actual de la diabetes se muestran en las Tablas 10 y 11.

El 53,7% de los pacientes son del sexo masculino. La media de edad es de 67,7 años con una amplitud que va desde los 36 a 94 años. La media del IMC es de 30,6 con un rango que oscila entre 18,1 y 54. (Figura 15). La prevalencia de sobrepeso es de 43,3% y de obesidad 47,8%. (Figura 16) La media de los años de evolución de la diabetes DM es de 10,5 años con un rango entre 1 y 55 años.

La prevalencia de HTA conocida es de 59,9%. La prevalencia de CI (angor e IAM) es respectivamente de 15,6% y 7,4%. La prevalencia de pacientes fumadores en el momento del estudio es de 11,8%. La prevalencia de retinopatía diabética es 20,1%. La prevalencia de ACV es 6,8% y la prevalencia de HVI es de 5,5%.

La mayoría de los pacientes diabéticos están a tratamiento con antidiabéticos orales (48,7%). El 19% están solo con insulina y un 25,5% sólo con dieta.

Tabla 10. Características generales de los pacientes estudiados

| Variable | n | Media | DT | Mínimo | Máximo |
|--|----------|--------------|-----------|---------------|---------------|
| Edad | 338 | 67,7 | 11,3 | 36 | 94 |
| Peso | 339 | 77,3 | 13,7 | 44 | 124 |
| Talla | 337 | 1,6 | 0,1 | 1,3 | 1,8 |
| IMC^{*1} | 337 | 30,6 | 5,4 | 18,1 | 54 |
| Años de evolución de la enfermedad | 338 | 10,5 | 7,9 | 1 | 55 |
| Nº cigarrillos /día | 39 | 15,5 | 13,6 | 1 | 50 |
| Tiempo en años de fumador | 37 | 32,3 | 15,8 | 3 | 60 |
| Media de las 3 últimas HbA1c^{*2} | 326 | 7,2 | 1,4 | 4,8 | 13,3 |
| Media de las 3 últimas glucemias | 336 | 153,3 | 43,5 | 77,3 | 348 |
| Media de las 3 últimas TAS^{*3} | 338 | 141 | 16,4 | 89,3 | 190 |
| Media de las 3 últimas TAD^{*4} | 338 | 76,8 | 8,3 | 40 | 100 |
| Media de las 3 últimos colesterolos totales | 336 | 202,4 | 36,2 | 106,7 | 380 |
| Media de los 3 últimos LDL colesterol | 318 | 121,1 | 31,7 | 20 | 252 |
| Media de los 3 últimos HDL colesterol | 318 | 53,7 | 12,8 | 23 | 99 |
| Cociente de riesgo^{*5} | 318 | 4 | 1,1 | 1,6 | 7,7 |
| Media de las 3 últimas creatininas séricas | 334 | 1 | 0,2 | 0,6 | 2 |
| Media de los 3 últimos ácido úricos | 281 | 5,5 | 1,4 | 2,4 | 9,9 |

*1 IMC= índice de masa corporal =peso/talla (m)²

*2 HbA1c = hemoglobina glicosilada

*3 TAS = tensión arterial sistólica

*4 TAD = tensión arterial diastólica

*5 Cociente de riesgo = media de colesterolos totales / media de HDL colesterol

Tabla 11. Antecedentes médicos y tratamiento actual de diabetes

| Variables | n | % | 95% IC |
|---|-----|------|-------------|
| Sexo | | | |
| Hombre | 182 | 53,7 | (48,2-59,1) |
| Mujer | 157 | 46,3 | (40,9-51,8) |
| IMC^{*1} recodificado | | | |
| Peso ideal (IMC ^{*1} hasta 24,9) | 30 | 8,9 | (6,2-12,6) |
| Sobrepeso (IMC ^{*1} 25-29,9) | 146 | 43,3 | (38-49) |
| Obesidad (IMC ^{*1} 30 o mas) | 161 | 47,8 | (42,3-53,2) |
| HTA^{*2} | 203 | 59,9 | (54,4-65,1) |
| IAM^{*3} | 25 | 7,4 | (4,9-10,8) |
| Angina de pecho | 53 | 15,6 | (12-20) |
| Hipercolesterolemia | 177 | 52,2 | (46,7-57,6) |
| Fumador actual | 40 | 11,8 | (8,6-15,8) |
| Exfumador | 106 | 31,5 | (26,6-36,7) |
| ACVs^{*4} | 23 | 6,8 | (4,4-10,1) |
| Fondo de ojo patológico | 47 | 20,1 | (15,3-25,9) |
| HVI^{*5} ECG^{*6} | 18 | 5,5 | (3,4-8,8) |
| Tratamiento | | | |
| Dieta | 86 | 25,5 | (21-30,6) |
| Insulina | 64 | 19,0 | (15-23,7) |
| Antidiabéticos orales | 164 | 48,7 | (43,2-54,1) |
| Insulina + Antidiabéticos orales | 23 | 6,8 | (4,5-10,2) |

*1 IMC= índice de masa corporal =peso/talla (m)²

*2 HTA = hipertensión arterial

*3 IAM = infarto agudo de miocardio

*4 ACVs = accidentes cerebrovasculares

*5 HVI = hipertrofia ventrículo izquierdo

*6 ECG = electrocardiograma

Figura 15. Distribución de los pacientes según el IMC

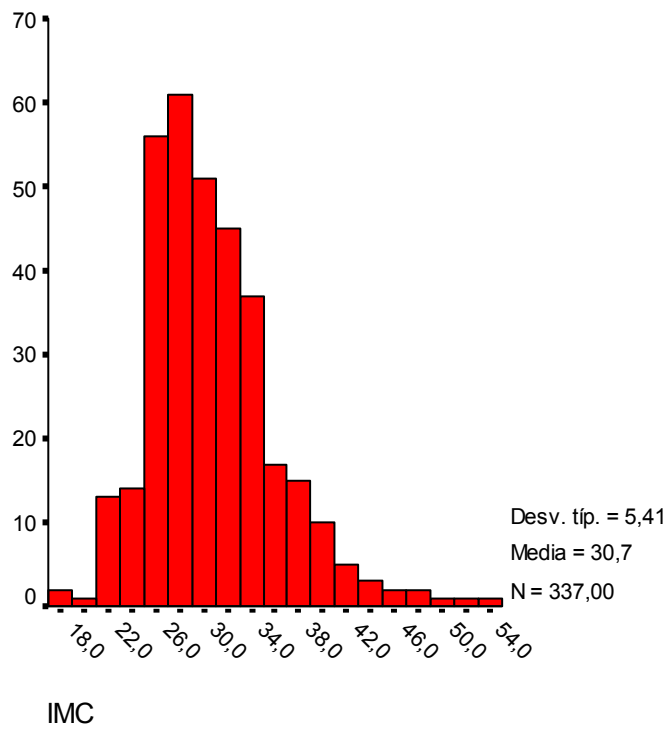
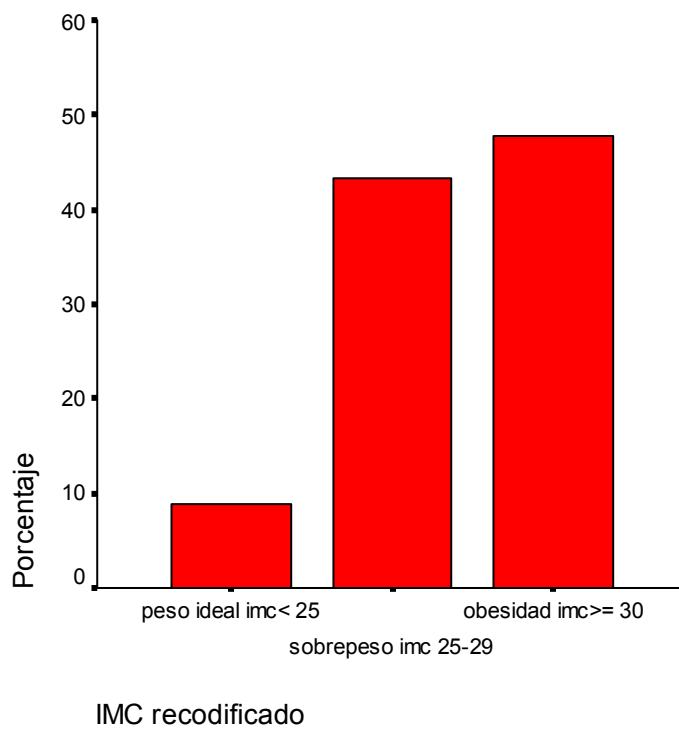


Figura 16. Distribución de los pacientes según los grados de IMC



La prevalencia de los diferentes factores de riesgo se muestran en la Tabla 12. La prevalencia más elevada corresponde a la HTA (59,9%) seguido de la hipercolesterolemia (52,2%). Esta tendencia se repite en los hombres y en las mujeres, siendo en las mujeres la prevalencia de HTA más elevada que en los hombres (68,8% vs.52,2%) al igual que la hipercolesterolemia (53,5% vs. 51,1%). La prevalencia de HTA se incrementa con la edad, llegando a 66,5% en los pacientes de 70 y más años. La prevalencia de obesidad es mayor en las mujeres que en los hombres (60,9% vs. 36,5%), siendo del 51,5% en el grupo de edad de 40 a 69 años. La prevalencia de tabaquismo disminuye con la edad, fumando el 11,8% de la totalidad los pacientes.

Tabla 12. Prevalencia y 95% intervalo de confianza de factores de riesgo cardiovascular, cardiopatía isquémica y ACVs en los pacientes diabéticos estudiados por sexo y grupo de edad.

| | Obesidad (IMC>30) | HTA | Hiper Colestero- lemia | Tabaquismo | C. isquémica | ACV |
|--------------------------------|---------------------------------|----------------------|---------------------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|
| Todos los pacientes | 47,8% (42,3-53,2) | 59,9% (54,4-65,1) | 52,2% (46,7-57,6) | 11,8% (8,6-15,8) | 18,3% (14,4-22,9) | 6,8% (4,4-10,1) |
| Hombres | 36,5% (29,5-44,0) | 52,2% (44,7-59,6) | 51,1% (43,6-58,5) | 19,2% (13,9-25,9) | 19,2% (13,9-25,9) | 5,5% (2,8-10,1) |
| Mujeres | 60,9% (52,7-68,5) | 68,8% (60,8-75,8) | 53,5% (45,4-61,4) | 3,2% (1,8-7,7) | 17,2% (11,8-24,2) | 8,3% (4,7-14,0) |
| <40 años | 25,0% (1,3-78,0) | 0 0 | 50,0% (9,2-90,8) | 75,0% (21,9-98,7) | 0 0 | 0 0 |
| 40-69 años | 51,5% (43,7-59,2) | 54,5% (46,6-62,1) | 52,1% (44,3-59,8) | 15,6% (10,6-22,2) | 10,8% (6,7-16,7) | 3,0% (1,1-7,2) |
| 70 o más años | 44,8% (37,2-52,8) | 66,5% (58,7-73,5) | 52,1% (44,3-59,8) | 6,6% (3,5-11,8) | 26,3% (20-33,8) | 10,8% (6,7-16,7) |

6.2. Control metabólico, analítico y de tensión arterial en el momento del estudio

En el momento de la revisión del paciente para la realización de este estudio el grado de control metabólico, analítico y de tensión arterial era el siguiente (Tabla 13):

La TAS ≥ 140 la presentan el 54,1% y la TAD ≥ 90 el 6,8%. La prevalencia de HTA es del 55%. La HbA1c por encima de 7,3 la presentan el 39,9 %. El LDL-colesterol por encima de 150 lo presentan el 17,6%. La función renal medida por el valor de creatinina por encima de 1,1 lo presenta el 22,6%.

Tabla 13. Valores de tensión arterial^{*1} y analíticos^{*2} de los pacientes en el momento de realizar el estudio

| Variable | n | % | 95% IC |
|------------------------------|-----|------|-------------|
| TAS ^{*3} ≥ 140 | 183 | 54,1 | (48,7-59,5) |
| TAD ^{*4} ≥ 90 | 23 | 6,8 | (4,5-10,2) |
| HTA ^{*5} | 186 | 55,0 | (49,5-54,9) |
| Glucemia >110 | 296 | 88,1 | (84,0-91,3) |
| HbA1c ^{*6} $>7,3$ | 130 | 39,9 | (34,6-45,4) |
| Colesterol > 220 | 97 | 28,9 | (24,1-34,1) |
| Colesterol > 200 | 166 | 49,4 | (43,9-54,9) |
| HDL –colesterol < 35 | 10 | 3,1 | (1,6-5,9) |
| LDL- colesterol >150 | 56 | 17,6 | (13,7-22,3) |
| Creatinina $> 1,1$ | 74 | 22,6 | (18,2-27,5) |

*1 media de las tres últimas tensiones sistólicas y diastólicas

*2 media de las tres últimas determinaciones de colesterol y creatinina

*3 TAS = tensión arterial sistólica

*4 TAD = tensión arterial diastólica

*5 HTA= Hipertensión arterial $>140/90$

*6 HbA1c = hemoglobina glicosilada

De los hipertensos conocidos el 69,5% estaban mal controlados. De los que no se sabían hipertensos el 33,3% lo eran (Tabla 14).

Tabla 14. Distribución de HTA conocida si/no e HTA en el momento de la exploración

| HTA conocida | HTA en el momento de la exploración * | | Total |
|--------------|---------------------------------------|-------------|------------|
| | No | Si | |
| No | 90 (66,7%) | 45 (33,3%) | 135 (100%) |
| Si | 62 (30,5%) | 141 (69,5%) | 203 (100%) |
| Total | 152 (45,0%) | 186 (55,0%) | 338 (100%) |

* media de 3 mediciones de HTA > 140/90

De los pacientes hipercolesterolémicos conocidos el 48,9% estaban mal controlados. De los que no se sabían hipercolesterolémicos el 39,1% lo eran (Tabla 15).

Tabla 15. Distribución de hipercolesterolemia conocida si/no e hipercolesterolemia en el momento de la exploración

| Hipercolesterolemia conocida | Hipercolesterolemia en el momento de la exploración * | | Total |
|------------------------------|---|-------------|------------|
| | No | Si | |
| No | 98 (60,9%) | 63 (39,1%) | 161 (100%) |
| Si | 72 (41,1%) | 103 (48,9%) | 175 (100%) |
| Total | 170 (50,6) | 166 (49,4%) | 336 (100%) |

*media de las 3 últimas determinaciones de colesterol total > 200

6.3. Prevalencia de arteriopatía

La presencia o no de claudicación intermitente y la prevalencia del grado de arteriopatía se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Grados de arteriopatía

| Variables | n | % | 95% IC |
|---|-----|------|-------------|
| Arteriopatía miembro inferior derecho | 188 | 55,5 | (50-60,8) |
| Grados de arteriopatía de miembro inferior derecho | | | |
| No comprensible (1,3 o más) | 52 | 15,3 | (11,8-19,7) |
| Normal (>1,1-1,29) | 99 | 29,2 | (24,5-34,4) |
| Grado I (>0,9-1,1) | 128 | 37,8 | (32,6-43,1) |
| Grado IIa (>0,6-0,9) | 48 | 14,2 | (10,7-18,4) |
| Grado IIb (>0,4-0,6) | 6 | 1,8 | (0,7-4,0) |
| Grado III (>0,2-0,4) | 0 | 0 | |
| Grado IV (0,0-0,2) | 6 | 1,8 | (0,7-4,0) |
| Arteriopatía miembro inferior izquierdo | 214 | 63,1 | (57,7-68,2) |
| Grados de arteriopatía del miembro inferior izquierdo | | | |
| No comprensible (1,3 o más) | 35 | 10,3 | (7,4-14,2) |
| Normal (>1,1-1,29) | 90 | 26,5 | (22,0-31,6) |
| Grado I (>0,9-1,1) | 131 | 38,6 | (33,5-44,1) |
| Grado IIa (>0,6-0,9) | 69 | 20,4 | (16,3-25,1) |
| Grado IIb (>0,4-0,6) | 6 | 1,8 | (0,7-4,0) |
| Grado III (>0,2-0,4) | 2 | 0,6 | (0,1-2,3) |
| Grado IV (0,0-0,2) | 6 | 1,8 | (0,7-4,0) |
| Arteriopatía en una, dos o ninguna extremidad | | | |
| Ninguna extremidad afectada | 101 | 29,8 | (25,0-35,0) |
| Una extremidad afectada | 74 | 21,8 | (17,6-26,7) |
| Dos extremidades afectadas | 164 | 48,4 | (43,0-53,8) |
| Arteriopatía en alguna de las extremidades | 238 | 70,2 | (65,0-75,0) |
| Arteriopatía grados IIa, IIb, III, IV (ITB < 0,9) | 99 | 29,2 | (24,5-34,4) |
| Grados de arteriopatía teniendo en cuenta los dos miembros | | | |
| No comprensible (1,3 o más) | 62 | 18,3 | (14,4-22,9) |
| Normal (>1,1-1,29) | 53 | 15,6 | (12,0-20,0) |
| Grado I (>0,9-1,1) | 127 | 37,5 | (32,3-42,9) |
| Grado IIa (>0,6-0,9) | 78 | 23 | (18,7-27,9) |
| Grado IIb (>0,4-0,6) | 10 | 2,9 | (1,5-5,5) |
| Grado III (>0,2-0,4) | 2 | 0,6 | (0,1-2,3) |
| Grado IV (0,0-0,2) | 7 | 2,1 | (0,9-4,4) |
| Refiere presencia de claudicación | 28 | 9,2 | (6,3-13,2) |

La prevalencia de algún grado de arteriopatía periférica es del 70,2%. El 48,4% tienen algún grado de arteriopatía en ambas extremidades. La prevalencia de arteriopatía definida como un índice tobillo- brazo $< 0,9$ (grados IIa, IIb, III y IV) lo presentan un 29,2%. El 5,6% tienen un grado de afectación IIb o mayor. El síntoma subjetivo de claudicación intermitente lo presentan el 9,2%.

En el análisis univariado las variables que se asocian a la presencia o no de arteriopatía se muestran en las Tablas 17 y 18. Aunque los pacientes con arteriopatía son mayores en edad, fuman más y durante más años, tienen valores más elevados de HbA1c y de glucemia, mayor TAS y valores más elevados de LDL-colesterol, la diferencia no llega a ser estadísticamente significativa a excepción del número cigarrillos día (17,4 vs. 6,9; $p=0,03$). En las variables categóricas objetivamos a su vez que las mujeres tienen más prevalencia de arteriopatía que los hombres, los hipertensos que los no hipertensos, los isquémicos que los no isquémicos, los hipercolesterolémicos que los no hipercolesterolémicos, los exfumadores que los no fumadores, los que tienen HVI que los que no la tienen, los obesos que los de sobrepeso y peso ideal, no alcanzando estas diferencias niveles de significación estadística. Estando en el límite de significación estadística están los exfumadores, de los cuales presentan arteriopatía el 87,4% en comparación con los no fumadores 77,7% ($p=0,058$).

Tabla 17. Media de diferentes variables según la presencia o no de arteriopatía periférica (grados I, IIa, IIb, III, IV)

| Variable | Arteriopatía SI | | | Arteriopatía NO | | | p |
|---|-----------------|-------|------|-----------------|-------|------|------|
| | n | Media | DT | n | Media | DT | |
| Edad | 223 | 68,4 | 11,3 | 53 | 67,9 | 11,3 | 0,75 |
| Peso | 224 | 76,8 | 13,7 | 53 | 76,7 | 13,2 | 0,97 |
| Talla | 224 | 1,6 | 0,09 | 53 | 1,6 | 0,1 | 0,68 |
| IMC ^{*1} | 224 | 30,6 | 5,4 | 53 | 30,3 | 5,1 | 0,75 |
| Años de evolución de la enfermedad | 223 | 10,3 | 7,9 | 53 | 11,3 | 8,5 | 0,45 |
| Nº cigarrillos /día | 22 | 17,4 | 14,2 | 10 | 6,9 | 5,9 | 0,03 |
| Tiempo en años de fumador | 21 | 33,8 | 15,5 | 10 | 28,3 | 18,8 | 0,39 |
| Media de las 3 últimas HbA1c ^{*2} | 217 | 7,2 | 1,3 | 50 | 7,06 | 1,4 | 0,38 |
| Media de las 3 últimas glucemias | 224 | 155,2 | 43,6 | 52 | 148,1 | 42,8 | 0,29 |
| Media de las 3 últimas TAS ^{*3} | 224 | 141,9 | 16,9 | 53 | 140,4 | 14,3 | 0,55 |
| Media de las 3 últimas TAD ^{*4} | 224 | 76,9 | 8,4 | 53 | 76,3 | 8,2 | 0,67 |
| Media de las 3 últimos colesterolos totales | 224 | 203,0 | 36,1 | 52 | 204,9 | 38,7 | 0,74 |
| Media de los 3 últimos LDL colesterol | 215 | 121,9 | 33,1 | 46 | 117,3 | 28,5 | 0,38 |
| Media de los 3 últimos HDL colesterol | 215 | 53,5 | 12,8 | 46 | 54,5 | 14,3 | 0,65 |
| Cociente de riesgo ^{*5} | 215 | 4,0 | 1,1 | 46 | 3,9 | 1,1 | 0,58 |
| Media de las 3 últimas creatininas séricas | 223 | 0,99 | 0,2 | 51 | 0,98 | 0,2 | 0,88 |
| Media de los 3 últimos ácido úricos | 192 | 5,5 | 1,5 | 43 | 5,5 | 1,3 | 0,80 |

*1 IMC= índice de masa corporal =peso/talla (m)²

*2 HbA1c = hemoglobina glicosilada

*3 TAS = tensión arterial sistólica

*4 TAD = tensión arterial diastólica

*5 Cociente de riesgo = media de colesterolos totales / media de Hdl colesterol

Tabla 18. Asociación de diferentes variables con la presencia o no de arteriopatía periférica (grados I, IIa, IIb, III, IV).

| Variables | Arteriopatía SI | | Arteriopatía NO | | X ² | p | OR | 95% IC |
|---|-----------------|------|-----------------|------|----------------|-------|------|------------|
| | n | % | n | % | | | | |
| Sexo | | | | | 0,064 | 0,8 | 1,1 | (0,6-2,0) |
| Hombre | 114 | 80,3 | 28 | 19,7 | | | | |
| Mujer | 110 | 81,5 | 25 | 18,5 | | | | |
| IMC*¹ recodificado | | | | | 0,61 | 0,74 | | |
| Peso ideal (IMC* ¹ hasta 24,9) | 18 | 75,0 | 6 | 25,0 | | | | |
| Sobrepeso (IMC* ¹ 25-29,9) | 98 | 81,0 | 23 | 19,0 | | | | |
| Obesidad (IMC* ¹ 30 o mas) | 108 | 81,8 | 24 | 18,2 | | | | |
| HTA*² | | | | | 0,21 | 0,64 | 0,86 | (0,5-1,6) |
| Si | 136 | 80,0 | 34 | 20,0 | | | | |
| No | 88 | 82,2 | 19 | 17,8 | | | | |
| IAM*³ | | | | | 0,05 | 0,82 | 0,89 | (0,3-2,5) |
| Si | 19 | 79,2 | 5 | 20,8 | | | | |
| No | 205 | 81,0 | 48 | 19 | | | | |
| Angina de pecho | | | | | 0,44 | 0,5 | 1,3 | (0,6-3,2) |
| Si | 38 | 84,4 | 7 | 15,6 | | | | |
| No | 186 | 80,2 | 46 | 19,8 | | | | |
| Hipercolesterolemia | | | | | 0,08 | 0,77 | 1,09 | (0,6-1,99) |
| Si | 119 | 81,5 | 27 | 18,5 | | | | |
| No | 105 | 80,2 | 26 | 19,8 | | | | |
| Fumador actual | | | | | 1,89 | 0,17 | 0,56 | (0,2-1,3) |
| Si | 23 | 71,9 | 9 | 28,1 | | | | |
| No | 201 | 82,0 | 44 | 18,0 | | | | |
| Exfumador | | | | | 3,6 | 0,058 | 1,98 | (0,97-4,1) |
| Si | 76 | 87,4 | 11 | 12,6 | | | | |
| No | 146 | 77,7 | 42 | 22,3 | | | | |
| ACVs*⁴ | | | | | 0,48 | 0,49 | 0,69 | (0,2-1,98) |
| Si | 15 | 75,0 | 5 | 25,0 | | | | |
| No | 209 | 81,3 | 48 | 18,7 | | | | |
| Fondo de ojo patológico | | | | | 0,98 | 0,32 | 1,7 | (0,6-4,6) |
| Si | 29 | 85,3 | 5 | 14,7 | | | | |
| No | 118 | 77,6 | 34 | 22,4 | | | | |
| HVI*⁵ ECG*⁶ | | | | | 0,01 | 0,9 | 1,08 | (0,3-3,9) |
| Si | 13 | 81,3 | 3 | 18,8 | | | | |
| No | 201 | 80,1 | 50 | 19,9 | | | | |
| Tratamiento | | | | | 3,1 | 0,37 | | |
| Dieta | 52 | 76,5 | 16 | 23,5 | | | | |
| Insulina | 47 | 88,7 | 6 | 11,3 | | | | |
| Antidiabéticos orales | 109 | 79,6 | 28 | 20,4 | | | | |
| Insulina + antidiabéticos | 15 | 83,3 | 3 | 16,7 | | | | |

*¹ IMC= índice de masa corporal =peso/talla (m)²*² HTA = hipertensión arterial*³ IAM = infarto agudo de miocardio*⁴ ACVs = accidentes cerebrovasculares*⁵ HVI = hipertrofia del ventrículo izquierdo*⁶ ECG = electrocardiograma

Si categorizamos la presencia de arteriopatía según el grado de afectación en los grupos I, IIa, IIb, III, IV (Tabla 19) objetivamos que existen diferencias significativas con las variables edad, número de cigarrillos/día, creatinina y ácido úrico objetivándose mayores valores de estas variables a medida que aumenta el grado de afectación. Los pacientes sin afectación fuman una media de 6,9 cigarrillos /día en el momento actual. Los pacientes en grado I y IIa 15,7 cigarrillos/día y los pacientes en grado IIb o superior 35,0 cigarrillos/día ($p = 0,01$). Asimismo objetivamos como la media de años de fumador se incrementa con el grado de arteriopatía. Los que no tienen arteriopatía tienen una media de 28,3, los de arteriopatía grado I-IIa 33,7 y los de arteriopatía grado IIb, III, IV 35,0 ($p=0,69$).

Si comparamos las diferentes variables con el no tener arteriopatía en relación con el grado más severo (IIb, III, IV) (Tabla 20) objetivamos que los de grado más severo fuman más (6,9 cigarrillos/día versus 35,0 cigarrillos/día), son mayores en edad (67,9 años vs. 78,7 años) y tienen valores de creatinina (mg/dl) (0,99 vs. 1,1) y de ácido úrico (mg/dl) más elevados (5,5 vs. 6,4) siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$).

Del mismo modo objetivamos que en el análisis univariado (Tabla 21) al comparar los pacientes sin arteriopatía con los de arteriopatía severa grados IIb-III-IV que los hipertensos tienen mayor grado de arteriopatía que los no hipertensos (29,2% vs. 20,8%), los que tienen antecedentes de IAM que los que no lo tienen (44,4% vs. 23,8%) no llegando a ser la diferencia estadísticamente significativa. Los exfumadores tienen una prevalencia de arteriopatía severa del 45% vs. 17,6% de los no exfumadores ($OR=3,8$), siendo esta diferencia significativa ($p=0,02$). Los antecedentes de ACV se encuentran en el límite de la significación estadística ($p=0,07$) (50% vs. 22,6%).

Tabla 19. Media de diferentes variables según el grado de afectados de ambos miembros inferiores (grados recodificados en 3 grupos)

| Variable | Normales | | | Grado I-IIa | | | Grado IIb-III-IV | | | p |
|--|----------|-------|------|-------------|-------|------|------------------|-------|------|-------|
| | n | Media | DT | n | Media | DT | n | Media | DT | |
| Edad | 53 | 67,9 | 11,3 | 204 | 67,5 | 11,3 | 19 | 78,7 | 5,6 | 0,00 |
| Peso | 53 | 76,7 | 13,2 | 205 | 76,8 | 14,0 | 19 | 76,3 | 8,9 | 0,98 |
| Talla | 53 | 1,6 | 0,09 | 205 | 1,6 | 0,09 | 19 | 1,6 | 0,08 | 0,65 |
| IMC^{*1} | 53 | 30,33 | 5,1 | 205 | 30,6 | 5,5 | 19 | 29,9 | 4,5 | 0,79 |
| Años de evolución de la enfermedad | 53 | 11,3 | 8,5 | 204 | 10,05 | 7,7 | 19 | 13,4 | 9,6 | 0,17 |
| Nº cigarrillos / día | 10 | 6,9 | 5,9 | 20 | 15,7 | 12,8 | 2 | 35,0 | 21,2 | 0,01 |
| Tiempo en años de fumador | 10 | 28,3 | 18,8 | 19 | 33,7 | 15,6 | 2 | 35,0 | 21,2 | 0,69 |
| Media de las 3 últimas HbA1c^{*2} | 50 | 7,05 | 1,4 | 198 | 7,2 | 1,3 | 19 | 7,4 | 1,4 | 0,63 |
| Media de las 3 últimas glucemias | 52 | 148,1 | 42,8 | 205 | 155,9 | 43,8 | 19 | 147 | 41,2 | 0,40 |
| Media de las 3 últimas TAS^{*3} | 53 | 140,4 | 14,3 | 205 | 141,6 | 16,5 | 19 | 144,3 | 21 | 0,67 |
| Media de las 3 últimas TAD^{*4} | 53 | 76,3 | 8,2 | 205 | 77,1 | 8,3 | 19 | 74,7 | 9,3 | 0,46 |
| Media de las 3 últimos colesterolos totales | 52 | 204,9 | 38,7 | 205 | 203,6 | 36 | 19 | 196,5 | 37,7 | 0,68 |
| Media de los 3 últimos LDL colesterol | 46 | 117,3 | 28,5 | 198 | 121,8 | 33,2 | 17 | 123,4 | 33 | 0,67 |
| Media de los 3 últimos HDL colesterol | 46 | 54,5 | 14,3 | 198 | 53,9 | 12,8 | 17 | 49,5 | 11,9 | 0,37 |
| Cociente de riesgo^{*5} | 46 | 3,9 | 1,06 | 198 | 3,98 | 1,09 | 17 | 4,2 | 1,2 | 0,59 |
| Media de las 3 últimas creatininas séricas | 51 | 0,99 | 0,2 | 204 | 0,98 | 0,2 | 19 | 1,1 | 0,3 | 0,006 |
| Media de los 3 últimos ácido úricos | 43 | 5,5 | 1,3 | 174 | 5,4 | 1,5 | 18 | 6,4 | 1,3 | 0,012 |

*1 IMC= índice de masa corporal =peso/talla (m)²

*2 HbA1c = hemoglobina glicosilada

*3 TAS = tensión arterial sistólica

*4 TAD = tensión arterial diastólica

*5 Cociente de riesgo = media de colesterolos totales / media de HDL-colesterol

Tabla 20. Comparación de la medida de diferentes variables entre grado de afectación I Ib-III-IV versus normales (sin arteriopatía)

| Variable | Normales | | | Grado I Ib-III-IV | | | p |
|--|----------|-------|------|-------------------|--------|-------|------|
| | n | Media | DT | n | Media | DT | |
| Edad | 53 | 67,9 | 11,3 | 19 | 78,7 | 5,6 | 0,00 |
| Peso | 53 | 76,7 | 13,2 | 19 | 76,3 | 8,9 | 0,89 |
| Talla | 53 | 1,6 | 0,09 | 19 | 1,6 | 0,09 | 0,64 |
| IMC^{*1} | 53 | 30,3 | 5,1 | 19 | 29,9 | 4,5 | 0,72 |
| Años de evolución de la enfermedad | 53 | 11,3 | 8,5 | 19 | 13,4 | 9,6 | 0,37 |
| Nº cigarrillos /día | 10 | 6,9 | 5,9 | 2 | 35 | 21,2 | 0,03 |
| Tiempo en años de fumador | 10 | 28,3 | 18,8 | 2 | 35 | 21,2 | 0,73 |
| Media de las 3 últimas HbA1c^{*2} | 50 | 7,06 | 1,4 | 19 | 7,4 | 1,4 | 0,43 |
| Media de las 3 últimas glucemias | 52 | 148,1 | 42,8 | 19 | 147,04 | 41,2 | 0,92 |
| Media de las 3 últimas TAS^{*3} | 53 | 140,4 | 14,3 | 19 | 144,3 | 21,02 | 0,37 |
| Media de las 3 últimas TAD^{*4} | 53 | 76,3 | 8,2 | 19 | 74,7 | 9,3 | 0,48 |
| Media de las 3 últimos colesterolos totales | 52 | 204,9 | 38,7 | 19 | 196,5 | 37,7 | 0,42 |
| Media de los 3 últimos LDL colesterol | 46 | 117,3 | 28,5 | 17 | 123,4 | 32,97 | 0,47 |
| Media de los 3 últimos HDL colesterol | 46 | 54,5 | 14,3 | 17 | 49,5 | 11,95 | 0,2 |
| Cociente de riesgo^{*5} | 46 | 3,9 | 1,06 | 17 | 4,2 | 1,2 | 0,34 |
| Media de las 3 últimas creatininas séricas | 51 | 0,99 | 0,19 | 19 | 1,1 | 0,3 | 0,02 |
| Media de los 3 últimos ácido úricos | 43 | 5,5 | 1,3 | 18 | 6,4 | 1,3 | 0,02 |

*1 IMC= índice de masa corporal =peso/talla (m)²

*2 HbA1c = hemoglobina glicosilada

*3 TAS = tensión arterial sistólica

*4 TAD = tensión arterial diastólica

*5 Cociente de riesgo = media de colesterolos totales / media de HDL colesterol

Tabla 21. Comparación de la medida de diferentes variables entre grado de afectación IIb-III-IV versus normales (sin arteriopatía)

| Variables | Normales | | Grado IIb-III-IV | | X ² | p | OR | 95% IC |
|---|----------|-------|------------------|------|----------------|------|------|------------|
| | n | % | n | % | | | | |
| Sexo | | | | | 1,4 | 0,24 | 0,52 | (0,2-1,6) |
| Hombre | 28 | 68,3 | 13 | 31,7 | | | | |
| Mujer | 25 | 80,6 | 6 | 19,4 | | | | |
| IMC^{*1} recodificado | | | | | 2,8 | 0,25 | | |
| Peso ideal (IMC ^{*1} hasta 24,9) | 6 | 100,0 | | | | | | |
| Sobrepeso (IMC ^{*1} 25-29,9) | 23 | 67,6 | 11 | 32,4 | | | | |
| Obesidad (IMC ^{*1} 30 o mas) | 24 | 75,0 | 8 | 25,0 | | | | |
| HTA^{*2} | | | | | 0,6 | 0,45 | 1,6 | (0,5-5,02) |
| Si | 34 | 70,8 | 14 | 29,2 | | | | |
| No | 19 | 79,2 | 5 | 20,8 | | | | |
| IAM^{*3} | | | | | 1,73 | 0,2 | 2,6 | (0,6-10,8) |
| Si | 5 | 55,6 | 4 | 44,4 | | | | |
| No | 48 | 76,2 | 15 | 23,8 | | | | |
| Angina de pecho | | | | | 0,66 | 0,41 | 1,75 | (0,45-6,8) |
| Si | 7 | 63,6 | 4 | 36,4 | | | | |
| No | 46 | 75,4 | 15 | 24,6 | | | | |
| Hipercolesterolemia | | | | | 0,27 | 0,6 | 1,32 | (0,5-3,8) |
| Si | 27 | 71,1 | 11 | 28,9 | | | | |
| No | 26 | 76,5 | 8 | 23,5 | | | | |
| Fumador actual | | | | | 0,45 | 0,5 | 0,6 | (0,1-2,9) |
| Si | 9 | 81,8 | 2 | 18,2 | | | | |
| No | 44 | 72,1 | 17 | 27,9 | | | | |
| Ex fumador | | | | | 5,7 | 0,02 | 3,8 | (1,2-11,9) |
| Si | 11 | 55,0 | 9 | 45,0 | | | | |
| No | 42 | 82,4 | 9 | 17,6 | | | | |
| ACVs^{*4} | | | | | 3,3 | 0,07 | 3,4 | (0,9-13,6) |
| Si | 5 | 50,0 | 5 | 50,0 | | | | |
| No | 48 | 77,4 | 14 | 22,6 | | | | |
| Fondo de ojo patológico | | | | | 1,7 | 0,2 | 2,9 | (0,6-15,1) |
| Si | 5 | 62,5 | 3 | 37,5 | | | | |
| No | 34 | 82,9 | 7 | 17,1 | | | | |
| HVI^{*5} ECG^{*6} | | | | | 1,9 | 0,2 | 3,1 | (0,6-17) |
| Si | 3 | 50,0 | 3 | 50,0 | | | | |
| No | 50 | 75,8 | 16 | 24,2 | | | | |
| Tratamiento | | | | | 11,2 | 0,01 | | |
| Dieta | 16 | 72,7 | 6 | 27,3 | | | | |
| Insulina | 6 | 46,2 | 7 | 53,8 | | | | |
| Antidiabéticos orales | 28 | 90,3 | 3 | 9,7 | | | | |
| Insulina + antidiabéticos | 3 | 50,0 | 3 | 50,0 | | | | |

*1 IMC= índice de masa corporal =peso/talla (m)²

*2 HTA = hipertensión arterial

*3 IAM = infarto agudo de miocardio

*4 ACVs = accidentes cerebrovasculares

*5 HVI = hipertrofia del ventrículo izquierdo

*6 ECG = electrocardiograma

Ajustando por IAM previo, edad, exfumador, HVI e IMC la variable con un efecto independiente para predecir la probabilidad de arteriopatía son la edad (OR = 1,15) y el ser exfumador (OR =3,86) (Tabla 22).

Tabla 22. Modelo de regresión logística para predecir arteriopatía de grado severo (IIb, III, IV) ajustando por diferentes covariables

| Variable | Coefficiente | p | OR | 95% I.C. OR | |
|-------------------|--------------|-------|------|-------------|------|
| IAM ^{*1} | 0,75 | 0,27 | 2,1 | 0,56 | 8,05 |
| Edad | 0,14 | 0,000 | 1,15 | 1,07 | 1,24 |
| Exfumador | 1,35 | 0,021 | 3,86 | 1,22 | 12,2 |
| HVI ^{*2} | 0,25 | 0,77 | 1,3 | 0,24 | 6,7 |
| IMC ^{*3} | 0,01 | 0,85 | 1,01 | 0,9 | 1,1 |

*1 IAM = infarto agudo de miocardio

*2 HVI = hipertrofia de ventrículo izquierdo

*3 IMC= índice de masa corporal =peso/talla (m)²

En las figuras 17 y 18 se objetiva la probabilidad de tener arteriopatía severa ajustando por edad e IAM y exfumador. La exposición al tabaco previo y el IAM incrementan la probabilidad, así como la edad. A mayor edad mayor probabilidad, teniendo la edad un claro efecto para predecir arteriopatía independientemente del hecho del IAM previo y del ser exfumador.

Figura 17. Probabilidad de presentar arteriopatía periférica grados IIb, III, IV ajustando por edad e infarto previo

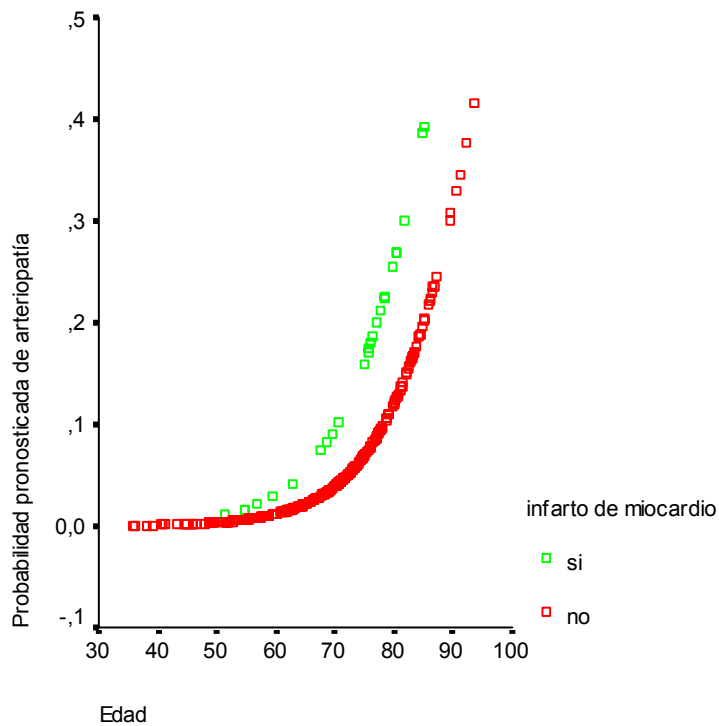
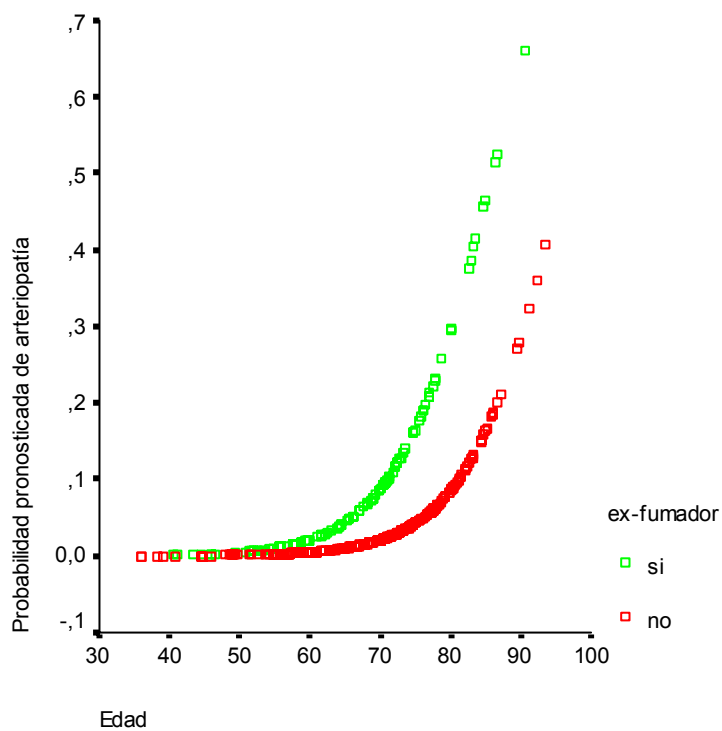


Figura 18. Probabilidade de presentar arteriopatía periférica grados IIb, III, IV ajustando por edad y exfumador.



6.4. Aclaramiento de creatinina

La distribución de los pacientes estudiados según el aclaramiento de creatinina se muestra en la Tabla 23. El 46,6 % de los hombres y el 36,8% de las mujeres tienen una función renal normal y tienen insuficiencia renal moderada 8,4% de los hombres y 18,7% de las mujeres.

Tabla 23. Distribución de pacientes diabéticos según aclaramiento de creatinina y sexo

| FUNCIÓN RENAL | | Aclaramiento de creatinina | | | | |
|-------------------------------------|------------------|----------------------------|------|------------------|----|------|
| | | Hombre | | Mujer | | |
| | | n | % | | n | % |
| Normal | 80-125 ml/minuto | 83 | 46,6 | 75-115 ml/minuto | 57 | 36,8 |
| Insuficiencia renal leve | 50-80 ml/minuto | 80 | 44,9 | 50-75 ml/minuto | 68 | 43,9 |
| Insuficiencia renal moderada | 25-50 ml/minuto | 15 | 8,4 | 25-50 ml/minuto | 29 | 18,7 |
| Insuficiencia renal grave | < 25 ml/minuto | 0 | 0 | < 25 ml/minuto | 1 | 0,6 |

La medida del aclaramiento de creatinina disminuye significativamente en los pacientes que presentan arteriopatía IIb, III, IV. No hay diferencia significativa entre dicho aclaramiento y los pacientes sin arteriopatía y los grados I, IIa (Figura 19). El aclaramiento de creatinina no predice la presencia de arteriopatía cuando se engloban todos los grados de la misma (Figura 20) (área bajo la curva = 0,536). Sin embargo, cuando se consideran los grados IIb, III, IV de arteriopatía el área bajo la curva es de 0,75 (Figura 21), lo que quiere decir que en el 75% de los casos un individuo aleatoriamente elegido entre los enfermos (tener arteriopatía) da un resultado más anormal en la prueba que un sujeto aleatoriamente elegido de entre los sanos.

Figura 19. Media del aclaramiento de creatinina según el grado de arteriopatía

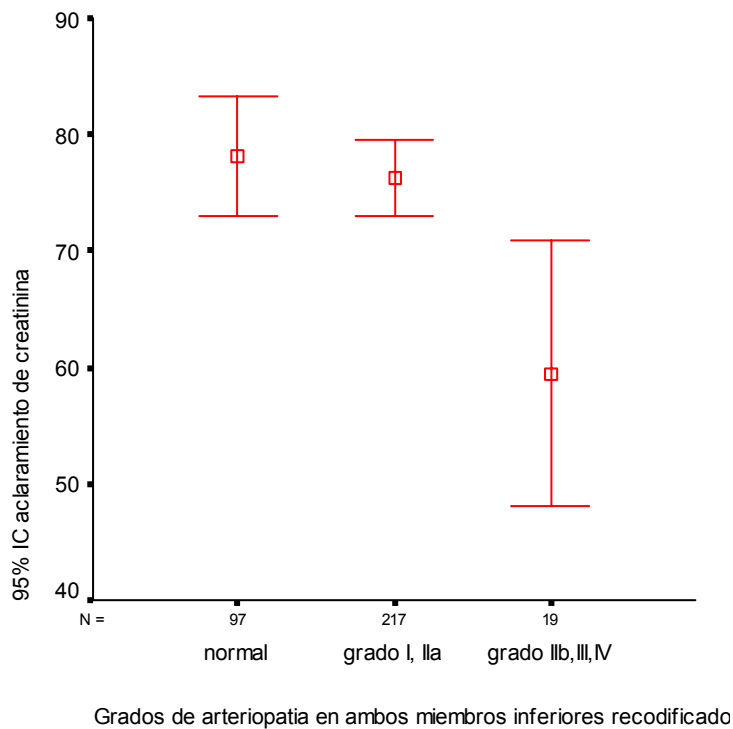


Figura 20. Curva ROC para predecir arteriopatía periférica grados I, IIa, IIb, III, IV según el aclaramiento de creatinina.

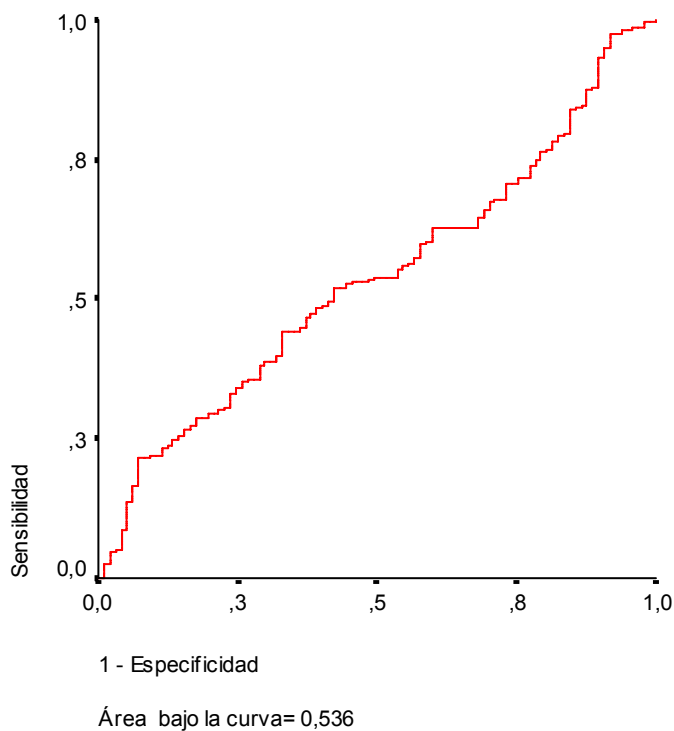
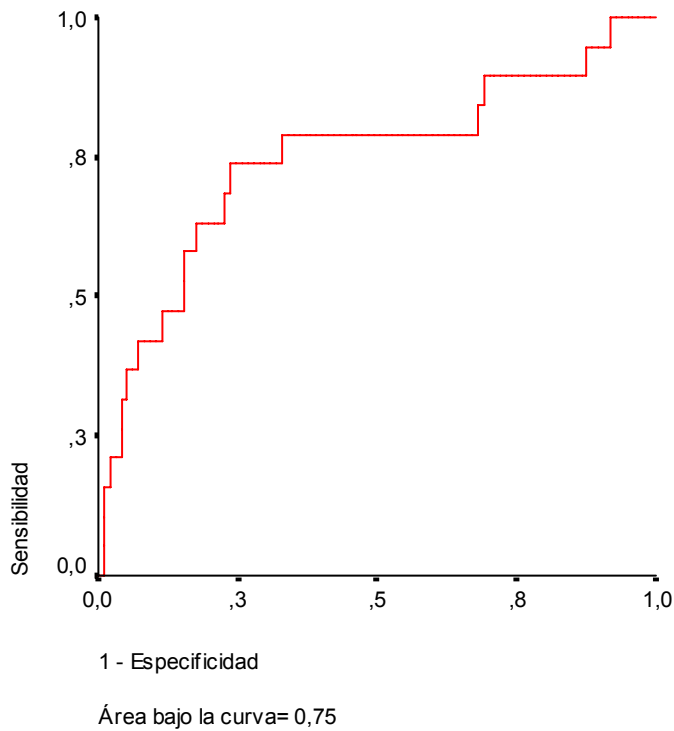
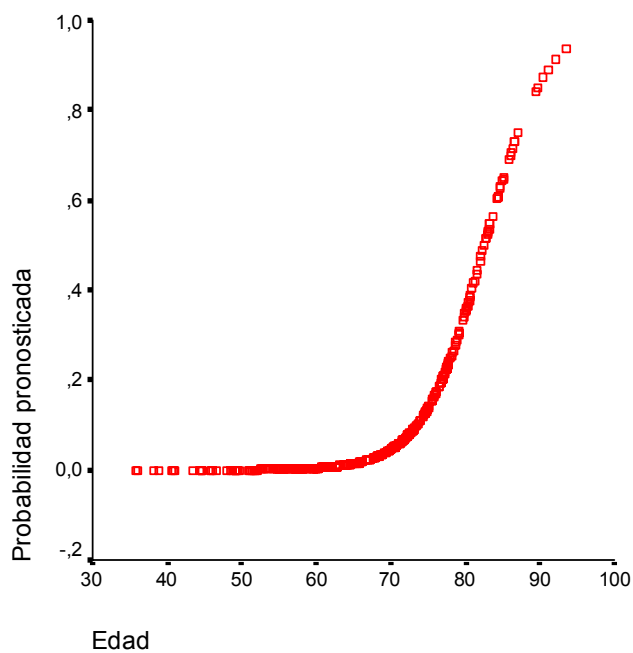


Figura 21. Curva ROC para predecir arteriopatía periférica grados IIb, III, IV según el aclaramiento de creatinina.



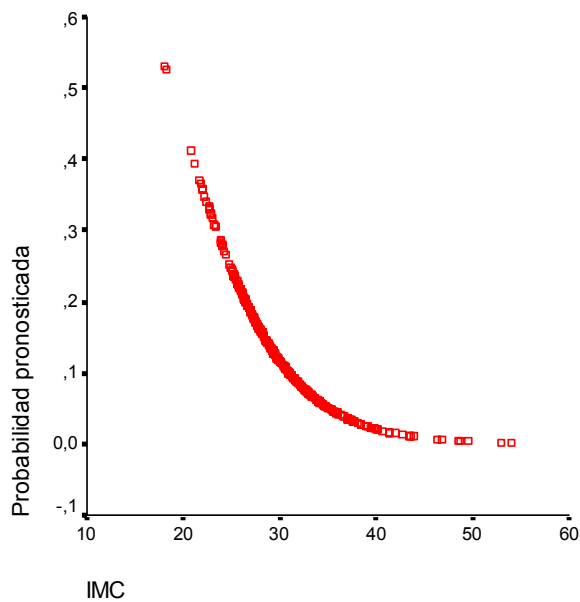
La probabilidad de insuficiencia renal moderada-grave se incrementa con la edad. Existe un efecto exponencial a partir de los 70 años (Figura 22).

Figura 22. Probabilidad de presentar insuficiencia renal moderada y grave según la edad.



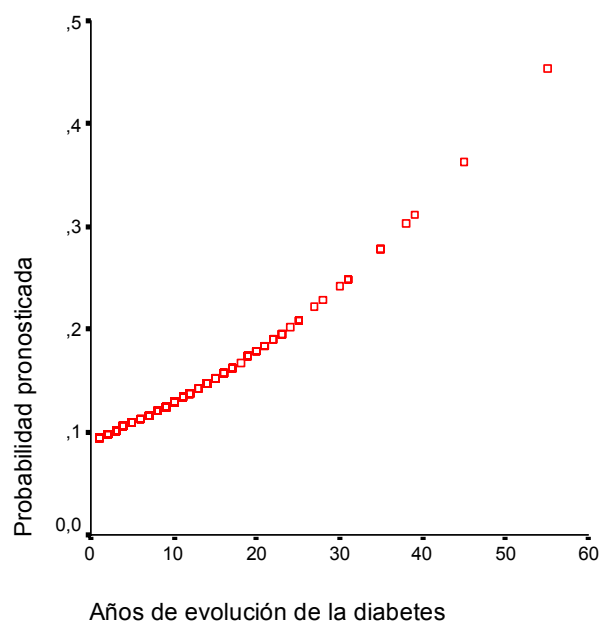
A mayor IMC la probabilidad de insuficiencia renal moderada-grave disminuye. El mayor efecto se objetiva de 20 a 30 de IMC (Figura 23).

Figura 23. Probabilidad de insuficiencia renal moderada y grave según el IMC.



La probabilidad de insuficiencia renal moderada-grave se correlaciona linealmente con el tiempo de evolución de la diabetes (Figura 24).

Figura 24. Probabilidad de insuficiencia renal moderada y grave según los años de evolución de diabetes.



Ajustando por las variables: edad, IMC, media de las 3 últimas determinaciones de colesterol total, media de las 3 últimas determinaciones de TAS, media de las 3 últimas determinaciones de HbA1c, tiempo de evolución de la DM, fumar o no en el momento actual y cociente de riesgo (colesterol total/ hdl colesterol) las variables que modifican significativamente el aclaramiento de creatinina son la edad, IMC, años de evolución de la enfermedad y el ser fumador actual. El 73% de la variabilidad en el aclaramiento de creatinina se explica por las variables introducidas en el modelo (Tabla 24).

Tabla 24. Modelo de regresión múltiple para predecir aclaramiento de creatinina ajustando por diferentes covariables.

| VARIABLES | B | Error estándar | Coefficiente estandarizado | T | p |
|--|----------|-----------------------|-----------------------------------|----------|----------|
| Constante | 129,436 | 9,889 | | 13,089 | 0,000 |
| Edad | -1,513 | 0,076 | -0,675 | -19,936 | 0,000 |
| IMC | 1,833 | 0,146 | 0,395 | 12,577 | 0,000 |
| Colesterol^{*1} | -0,041 | 0,027 | -0,054 | -1,520 | 0,130 |
| TAS^{*2} | -0,003 | 0,050 | -0,002 | -0,069 | 0,945 |
| HbA1c^{*3} | -0,049 | 0,614 | -0,003 | -0,080 | 0,937 |
| Tiempo de evolución de Diabetes | -0,232 | 0,107 | -0,074 | -2,162 | 0,031 |
| Fumar | 7,559 | 2,615 | 0,094 | 2,891 | 0,004 |
| Cociente colesterol total/ HDL colesterol | 0,831 | 0,872 | 0,036 | 0,953 | 0,341 |

Variable dependiente: aclaramiento de creatinina

*1 Media de los 3 últimos colesteroles totales

*2 Media de las 3 últimas tensiones sistólicas

*3 Media de las 3 últimas hemoglobinas glicosiladas

6.5. Concordancia entre la manifestación clínica de claudicación y la presencia de arteriopatía. Validez de claudicación, como manifestación clínica del diagnóstico de arteriopatía periférica.

El 9,2% de los pacientes refieren clínica de claudicación intermitente (Tabla 16).

El índice tobillo/brazo es estadísticamente diferente entre los pacientes que refieren claudicación y los que no la refieren, tanto en el miembro inferior izquierdo como el miembro inferior derecho. El índice es más elevado en los que no refieren claudicación que en los que la refieren. En el miembro inferior derecho: 1,12 vs. 0,75; miembro inferior izquierdo: 1,08 vs. 0,71 ($p = 0.000$) (Figura 25 y 26).

Figura 25. Media y 95% IC del ITB del miembro inferior derecho según la presencia o no de claudicación.

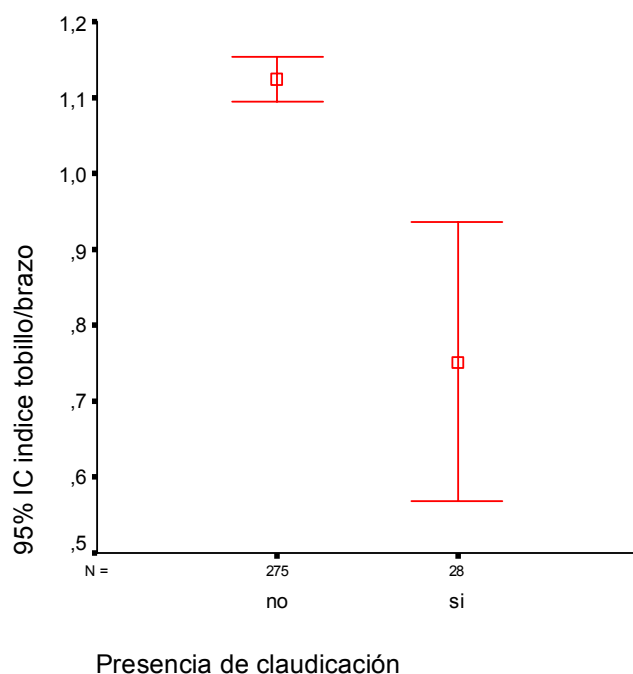
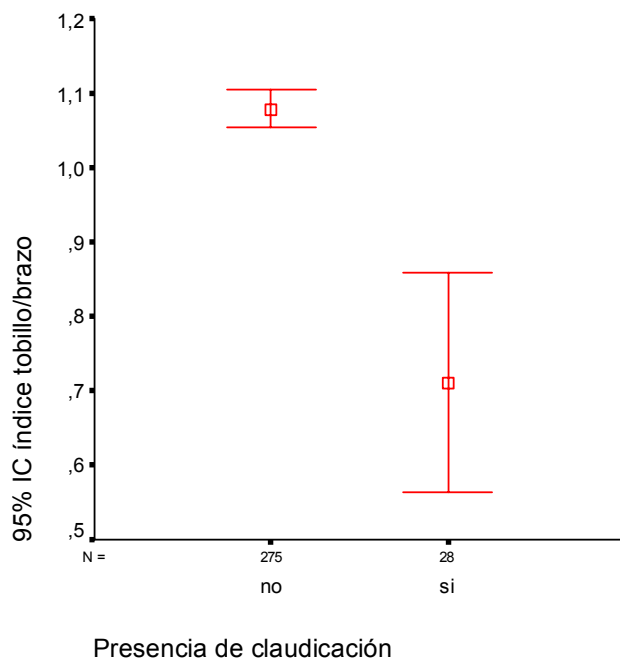
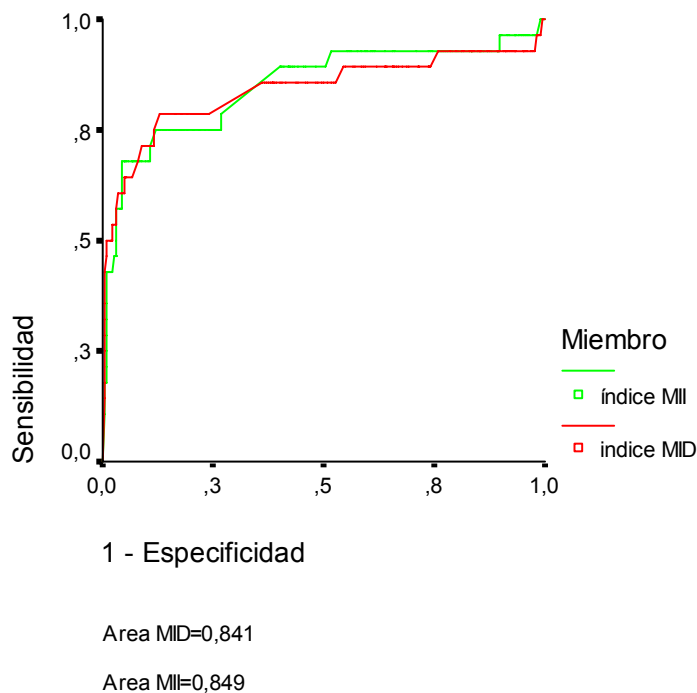


Figura 26. Media y 95% IC del ITB del miembro inferior izquierdo según la presencia o no de claudicación.



Las curvas ROC muestran la bondad del índice para predecir la presencia de claudicación. El área bajo la curva para el índice de miembro inferior derecho es 0,841 y para el miembro inferior izquierdo 0,849, no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos miembros (Figura 27). Lo que quiere decir que en el 84% de los casos un individuo aleatoriamente elegido entre los que tienen claudicación da un resultado más anormal en la prueba que un sujeto aleatoriamente elegido de entre los sanos.

Figura 27. Curva ROC para predecir la claudicación según el ITB de ambos miembros.

La concordancia entre los diferentes grados de arteriopatía medida por doppler y la presencia de claudicación se muestran en las Tablas 25, 26 y 27. Dicha concordancia es sustancial cuando se consideran los grados IIb, III, IV (índice de Kappa 0,79). La concordancia disminuye cuando se utilizan los grados IIa, IIb, III, IV (índice de Kappa 0,31) y la concordancia es mínima cuando se utilizan los grados I, IIa, IIb, III, IV (índice de Kappa 0,06). En todos los casos el estadístico de Kappa ha sido estadísticamente diferente de cero.

Tabla 25. Concordancia entre claudicación clínica y presencia de arteriopatía por doppler (I o más)

| | Arteriopatía no | Arteriopatía si | Total |
|------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Claudicación no | 90 | 185 | 275 |
| Claudicación si | 2 | 26 | 28 |
| Total | 92 | 211 | 303 |

Índice de Kappa: 0,065; error estándar 0,019; p = 0,005

Tabla 26. Concordancia entre claudicación clínica y presencia de arteriopatía por doppler (IIa o más)

| | Arteriopatía no | Arteriopatía si | Total |
|------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Claudicación no | 213 | 62 | 275 |
| Claudicación si | 5 | 23 | 28 |
| Total | 218 | 85 | 303 |

Índice de Kappa: 0,31; error estándar 0,06; p = 0,000

Tabla 27. Concordancia entre claudicación clínica y arteriopatía por doppler (grados IIb, III, IV)

| | Arteriopatía no | Arteriopatía si | Total |
|------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Claudicación no | 90 | 3 | 93 |
| Claudicación si | 2 | 11 | 13 |
| Total | 92 | 14 | 106 |

Índice de Kappa: 0,79; error estándar 0,091; p = 0,000

La sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la claudicación para predecir arteriopatía se muestran en la Tabla 28. La sensibilidad de la claudicación para predecir arteriopatía se va incrementando a medida que aumenta la severidad de la arteriopatía llegando a 78,6%. La especificidad se mantiene entorno al 97%. El cociente de probabilidad positivo asciende desde 5,67 hasta 36,1. Este Cp (+) nos indica cuantas veces es más probable que la arteriopatía sea positiva en un paciente que tenga síntomas de claudicación en relación con uno que no la tenga.

Tabla 28. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la claudicación referida por el paciente para predecir arteriopatía

| | Arteriopatía I o más | | Arteriopatía IIa o más | | Arteriopatía IIb o más | |
|----------------------|----------------------|-------------|------------------------|-------------|------------------------|--------------|
| | 95% I.C. | | 95% I.C. | | 95% I.C. | |
| Sensibilidad | 12,3 % | (8,4-17,7) | 27,1% | 18,3-38,0 | 78,6% | 48,8-94,3 |
| Especificidad | 97,8 % | (91,6-99,6) | 97,7% | 94,4-99,2 | 97,8% | 91,6-99,6 |
| VPP | 92,9 % | (75-98,8) | 82,1% | 62,4-93,2 | 84,6% | 53,7-97,3 |
| VPN | 32,7 % | (27,3-38,7) | 77,5% | 72-82,2 | 96,8% | 90,2-99,2 |
| Cp (+) | 5,67 | (1,4-23,4) | 11,8 | (4,6-30) | 36,1 | (8,9-146,25) |
| Cp (-) | 0,90 | (0,8-0,95) | 0,75 | (0,65-0,85) | 0,22 | (0,08-0,6) |

6.6. Riesgo cardiovascular según diferentes modelos matemáticos.

La media de puntuación de los diferentes modelos de riesgo cardiovascular y la prevalencia de riesgo alto según los mismos se muestran en la Tabla 29. La media más elevada corresponde al UKPDS seguido del Framingham. (Figura 28)

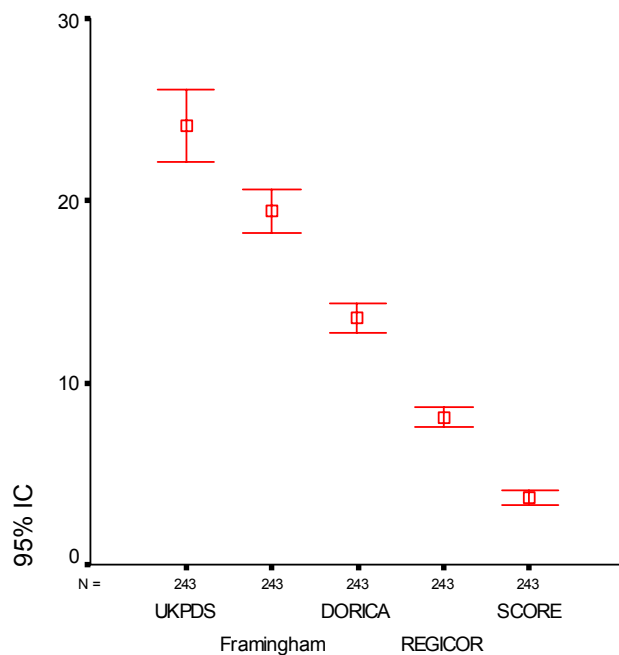
La prevalencia de riesgo alto más elevado corresponde al UKPS (punto de corte 20 o más) (49,4%) seguido del Framingham (36,3%), del REGICOR (punto de corte 10 o más) (30,2%), del SCORE (28,2%) y del DORICA (12,5%).

Tabla 29. Estadística descriptiva de los modelos de riesgo cardiovascular utilizados en los pacientes estudiados que no han tenido eventos coronarios.

| | UKPDS | | FRAMINGHAM | | SCORE | | REGICOR | | DORICA | |
|--------------------------|----------|------------|------------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|
| N | 253 | | 248 | | 248 | | 248 | | 248 | |
| Media | 24,1 | | 19,4 | | 3,7 | | 8,1 | | 13,5 | |
| Moda | 19,4 | | 18 | | 3 | | 7 | | 13 | |
| Desviación típica | 15,9 | | 9,2 | | 2,9 | | 4,1 | | 6,3 | |
| Mínimo | 3,2 | | 4 | | 0 | | 1,5 | | 4 | |
| Máximo | 82,4 | | 38 | | 16 | | 27 | | 39 | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Riesgo alto* | 125 | (49,4%) | 90 | (36,3%) | 70 | (28,2%) | 75 | (30,2%) | 31 | (12,5%) |

* riesgo alto: UKPDS, FRAMINGHAM, SCORE y DORICA ≥ 20 ; REGICOR ≥ 10

Figura 28. Media de la puntuación de los diferentes modelos en pacientes diabéticos sin eventos coronarios



Si calculamos la concordancia para predecir riesgo coronario elevado según los diferentes modelos matemáticos objetivamos que la mayor concordancia está entre el UKPDS y el Framingham (Índice de Kappa 0,53) y entre el Framingham y el REGICOR con un punto de corte de 10 o más (Índice de Kappa 0,54).

Tabla 30. Concordancia de riesgo estimado “elevado” según los diferentes métodos.

| | UKPDS | FRAMINGHAM | SCORE | REGICOR 10 | REGICOR 20 | DORICA |
|-------------------|-------|------------|-------|------------|------------|--------|
| UKPDS | | | | | | |
| FRAMINGHAM | 0,53 | | | | | |
| SCORE | 0,39 | 0,52 | | | | |
| REGICOR 10 | 0,39 | 0,54 | 0,40 | | | |
| REGICOR 20 | 0,029 | 0,053 | 0,08 | | | |
| DORICA | 0,14 | 0,27 | 0,23 | 0,30 | 0,23 | |

Las áreas bajo la curva para predecir arteriopatía según los modelos de riesgo utilizados se muestran en las Tablas 31 y 32.

Tabla 31. Área bajo la curva de los diferentes modelos de riesgo cardiovascular para predecir arteriopatía periférica en todos los pacientes

| | Arteriopatía si/ no en alguna de las extremidades | Arteriopatía grados IIa o más | Arteriopatía grados IIb, III, IV |
|-------------------|---|-------------------------------|----------------------------------|
| UKPDS | 0,51 | 0,63 | 0,83 |
| FRAMINGHAM | 0,52 | 0,61 | 0,74 |
| SCORE | 0,51 | 0,59 | 0,73 |
| REGICOR | 0,53 | 0,58 | 0,68 |
| DORICA | 0,51 | 0,57 | 0,62 |

Tabla 32. Área bajo la curva de los diferentes modelos de riesgo cardiovascular para predecir arteriopatía periférica en los pacientes que no han tenido cardiopatía isquémica.

| | Arteriopatía si/ no en alguna de las extremidades | Arteriopatía grados IIa o más | Arteriopatía grados IIb, III, IV |
|-------------------|---|-------------------------------|----------------------------------|
| UKPDS | 0,49 | 0,64 | 0,87 |
| FRAMINGHAM | 0,51 | 0,62 | 0,83 |
| SCORE | 0,49 | 0,60 | 0,79 |
| REGICOR | 0,53 | 0,60 | 0,73 |
| DORICA | 0,53 | 0,60 | 0,69 |

El modelo que mejor predice la probabilidad de arteriopatía severa (grados IIb,III,IV) en la totalidad de los pacientes como en los que no han tenido cardiopatía isquémica es el UKPDS, seguido del Framingham, SCORE, REGICOR y DORICA.

Un área bajo la curva de 0,87 según el modelo de UKPDS quiere decir que en el 87% de los casos un individuo aleatoriamente elegido entre los enfermos (tener arteriopatía severa -grados IIb, III, IV-) da un resultado más anormal en la prueba que un sujeto aleatoriamente elegido de entre los sanos.

6.7. Validez de los diferentes modelos para predecir arteriopatía periférica.

Para el estudio de la validez (sensibilidad, especificidad) y seguridad (valores predictivos) de los diferentes modelos de riesgo y la presencia o no de arteriopatía según diferentes grados hemos realizado las diferentes tablas de contingencia que se muestran a continuación. El resultado positivo de los diferentes modelos hace referencia a un riesgo elevado y la presencia de arteriopatía la hemos clasificado en: arteriopatía si/no, arteriopatía grados IIa o más, arteriopatía severa grados IIb, III, IV.

Con la ecuación de UKPDS (punto de corte 20) objetivamos que la sensibilidad de un resultado positivo para predecir arteriopatía aumenta entre tener o no arteriopatía a la presencia de arteriopatía severa desde 49,43% hasta 91,67% (Tablas 33, 34 y 35) y la especificidad se mantiene entre los valores de 50,63% y 54,95%.

El valor predictivo positivo va de 68,80% hasta 22%. La razón de verosimilitud positiva va desde 1 hasta 1,86. El Cp (+) nos indica cuantas veces es más probable que la prueba sea positiva en un paciente que tenga la enfermedad que en uno que no la tenga.

Tabla 33. Validez del UKPDS (punto de corte de 20) para predecir arteriopatía periférica en alguna de las dos extremidades en aquellos pacientes que no han sufrido un evento coronario.

| | | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total |
|--|----------|--|------------------------|-------|
| | | Positivo | Negativo | |
| UKPDS | Positivo | 86 | 39 | 125 |
| | Negativo | 88 | 40 | 128 |
| | Total | 174 | 79 | 253 |
| 95 % I.C. | | | | |
| | | Límite inferior | Límite superior | |
| Prevalencia de la enfermedad | 68,77% | 62,62% | 74,35% | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 49,80% | 43,50% | 56,11% | |
| Sensibilidad | 49,43% | 41,81% | 57,07% | |
| Especificidad | 50,63% | 39,23% | 61,97% | |
| Valor predictivo positivo | 68,80% | 59,80% | 76,62% | |
| Valor predictivo negativo | 31,25% | 23,51% | 40,13% | |
| Cociente de probabilidades positivo | 1,00 | 0,76 | 1,31 | |
| Cociente de probabilidades negativo | 1,00 | 0,77 | 1,30 | |

Tabla 34. Validez del UKPDS (punto de corte 20) para predecir arteriopatía periférica IIa o más en aquellos pacientes que no han sufrido un evento coronario.

| | | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total |
|--|----------|--|------------------------|-------|
| | | Positivo | Negativo | |
| UKPDS | Positivo | 43 | 82 | 125 |
| | Negativo | 28 | 100 | 128 |
| | Total | 71 | 182 | 253 |
| 95 % I.C. | | | | |
| | | Límite inferior | Límite superior | |
| Prevalencia de la enfermedad | 28,06% | 22,70% | 34,10% | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 56,52% | 50,16% | 62,68% | |
| Sensibilidad | 60,56% | 48,24% | 71,74% | |
| Especificidad | 54,95% | 47,42% | 62,26% | |
| Valor predictivo positivo | 34,40% | 26,28% | 43,49% | |
| Valor predictivo negativo | 78,13% | 69,78% | 84,74% | |
| Cociente de probabilidades positivo | 1,34 | 1,05 | 1,72 | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,72 | 0,52 | 0,99 | |

Tabla 35. Validez del UKPDS (punto de corte 20) para predecir arteriopatía periférica IIb, III, IV en aquellos pacientes que no han sufrido un evento coronario.

| | | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total |
|--|--------------|--|------------------------|-------|
| | | Positivo | Negativo | |
| UKPDS | Positivo | 11 | 39 | 50 |
| | Negativo | 1 | 40 | 41 |
| | Total | 12 | 79 | 91 |
| 95 % I.C. | | | | |
| | | Límite inferior | Límite superior | |
| Prevalencia de la enfermedad | 13,19% | 7,29% | 22,29% | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 56,04% | 45,27% | 66,31% | |
| Sensibilidad | 91,67% | 59,75% | 99,56% | |
| Especificidad | 50,63% | 39,23% | 61,97% | |
| Valor predictivo positivo | 22,00% | 11,99% | 36,33% | |
| Valor predictivo negativo | 97,56% | 85,59% | 99,87% | |
| Cociente de probabilidades positivo | 1,86 | 1,40 | 2,46 | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,16 | 0,02 | 1,09 | |

Con la ecuación de UKPDS (punto de corte 30) objetivamos que la sensibilidad de un resultado positivo para predecir arteriopatía aumenta entre tener o no arteriopatía a la presencia de arteriopatía severa desde 31,03% hasta 83,33% (Tablas 36, 37 y 38) y la especificidad se mantiene entre los valores de 70,89% y 76,37%.

El valor predictivo positivo va de 70,13% hasta 30,30%. La razón de verosimilitud positiva va desde 1,07 hasta 2,86. El Cp (+) nos indica cuantas veces es más probable que la prueba sea positiva en un paciente que tenga la enfermedad que en uno que no la tenga.

Tabla 36. Validez del UKPDS (punto de corte de 30) para predecir arteriopatía periférica en alguna de las dos extremidades en aquellos pacientes que no han sufrido un evento coronario.

| | | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total |
|--|----------|--|------------------------|-------|
| | | Positivo | Negativo | |
| UKPDS | Positivo | 54 | 23 | 77 |
| | Negativo | 120 | 56 | 176 |
| | Total | 174 | 79 | 253 |
| 95 % I.C. | | | | |
| | | Límite inferior | Límite superior | |
| Prevalencia de la enfermedad | 68,77% | 62,62% | 74,35% | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 43,48% | 37,32% | 49,84% | |
| Sensibilidad | 31,03% | 24,37% | 38,55% | |
| Especificidad | 70,89% | 59,42% | 80,29% | |
| Valor predictivo positivo | 70,13% | 58,47% | 79,75% | |
| Valor predictivo negativo | 31,82% | 25,13% | 39,32% | |
| Cociente de probabilidades positivo | 1,07 | 0,71 | 1,60 | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,97 | 0,82 | 1,16 | |

Tabla 37. Validez del UKPDS (punto de corte 30) para predecir arteriopatía periférica Ila o más en aquellos pacientes que no han sufrido un evento coronario.

| | | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total |
|--|----------|--|------------------------|-------|
| | | Positivo | Negativo | |
| UKPDS | Positivo | 34 | 43 | 77 |
| | Negativo | 37 | 139 | 176 |
| | Total | 71 | 182 | 253 |
| 95 % I.C. | | | | |
| | | Límite inferior | Límite superior | |
| Prevalencia de la enfermedad | 28,06% | 22,70% | 34,10% | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 68,38% | 62,21% | 73,98% | |
| Sensibilidad | 47,89% | 36,02% | 59,99% | |
| Especificidad | 76,37% | 69,40% | 82,21% | |
| Valor predictivo positivo | 44,16% | 33,00% | 55,90% | |
| Valor predictivo negativo | 78,98% | 72,06% | 84,59% | |
| Cociente de probabilidades positivo | 2,03 | 1,42 | 2,90 | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,68 | 0,54 | 0,86 | |

Tabla 38. Validez del UKPDS (punto de corte 30) para predecir arteriopatía periférica IIb, III, IV en aquellos pacientes que no han sufrido un evento coronario

| | | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total | |
|--|----------|--|-----------------|-------|--|
| | | Positivo | Negativo | | |
| UKPDS | Positivo | 10 | 23 | 33 | |
| | Negativo | 2 | 56 | 58 | |
| | Total | 12 | 79 | 91 | |
| 95 % I.C. | | | | | |
| | | Límite inferior | Límite superior | | |
| Prevalencia de la enfermedad | 13,19% | 7,29% | 22,29% | | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 72,53% | 62,01% | 81,12% | | |
| Sensibilidad | 83,33% | 50,88% | 97,06% | | |
| Especificidad | 70,89% | 59,42% | 80,29% | | |
| Valor predictivo positivo | 30,30% | 16,21% | 48,87% | | |
| Valor predictivo negativo | 96,55% | 87,05% | 99,40% | | |
| Cociente de probabilidades positivo | 2,86 | 1,87 | 4,39 | | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,24 | 0,07 | 0,84 | | |

Con la ecuación de Framingham objetivamos que la sensibilidad de un resultado positivo para predecir arteriopatía aumenta entre tener o no arteriopatía a la presencia de arteriopatía severa desde 39,18% hasta 91,67% (Tablas 39, 40 y 41) y la especificidad se mantiene entre los valores de 70,13% y 69,66%.

El valor predictivo positivo va de 74,44% hasta 32,35%. La razón de verosimilitud positiva va desde 1,31 hasta 3,07. El Cp (+) nos indica cuantas veces es más probable que la prueba sea positiva en un paciente que tenga la enfermedad que en uno que no la tenga.

Tabla 39. Validez del Framingham para predecir arteriopatía periférica en alguna de las dos extremidades en aquellos pacientes que no han sufrido un evento coronario.

| | | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total |
|--|--------------|---|-----------------|------------|
| | | Positivo | Negativo | |
| Framingham | Positivo | 67 | 23 | 90 |
| | Negativo | 104 | 54 | 158 |
| | Total | 171 | 77 | 248 |
| 95 % I.C. | | | | |
| | | Límite inferior | Límite superior | |
| Prevalencia de la enfermedad | 68,95% | 62,73% | 74,57% | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 48,79% | 42,44% | 55,18% | |
| Sensibilidad | 39,18% | 31,90% | 46,95% | |
| Especificidad | 70,13% | 58,47% | 79,75% | |
| Valor predictivo positivo | 74,44% | 63,97% | 82,80% | |
| Valor predictivo negativo | 34,18% | 26,94% | 42,19% | |
| Cociente de probabilidades positivo | 1,31 | 0,89 | 1,94 | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,87 | 0,72 | 1,05 | |

Tabla 40. Validez del Framingham para predecir arteriopatía periférica IIa o más en aquellos pacientes que no han sufrido un evento coronario.

| | | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total |
|--|--------------|---|-----------------|------------|
| | | Positivo | Negativo | |
| Framingham | Positivo | 36 | 54 | 90 |
| | Negativo | 24 | 124 | 148 |
| | Total | 60 | 178 | 238 |
| 95 % I.C. | | | | |
| | | Límite inferior | Límite superior | |
| Prevalencia de la enfermedad | 25,21% | 19,93% | 31,31% | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 67,23% | 60,81% | 73,07% | |
| Sensibilidad | 60,00% | 46,55% | 72,17% | |
| Especificidad | 69,66% | 62,26% | 76,20% | |
| Valor predictivo positivo | 40,00% | 29,98% | 50,88% | |
| Valor predictivo negativo | 83,78% | 76,63% | 89,14% | |
| Cociente de probabilidades positivo | 1,98 | 1,46 | 2,68 | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,57 | 0,41 | 0,79 | |

Tabla 41. Validez del Framingham para predecir arteriopatía periférica IIb, III, IV en aquellos pacientes que no han sufrido un evento coronario.

| | | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total |
|---|-----------------|--|------------------------|-------|
| | | Positivo | Negativo | |
| Framingham | Positivo | 11 | 23 | 34 |
| | Negativo | 1 | 54 | 55 |
| | Total | 12 | 77 | 89 |
| 95 % I.C. | | | | |
| | | Límite inferior | Límite superior | |
| Prevalencia de la enfermedad | 13,48% | 7,46% | 22,76% | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 73,03% | 62,41% | 81,64% | |
| Sensibilidad | 91,67% | 59,75% | 99,56% | |
| Especificidad | 70,13% | 58,47% | 79,75% | |
| Valor predictivo positivo | 32,35% | 17,98% | 50,63% | |
| Valor predictivo negativo | 98,18% | 89,01% | 99,91% | |
| Cociente de probabilidades positivo | 3,07 | 2,09 | 4,50 | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,12 | 0,02 | 0,78 | |

Con la ecuación del SCORE objetivamos que la sensibilidad de un resultado positivo para predecir arteriopatía aumenta entre tener o no arteriopatía a la presencia de arteriopatía severa desde 28,65% hasta 66,7% (Tablas 42, 43 y 44) y la especificidad se mantiene entre los valores de 72,7% y 75,28%.

El valor predictivo positivo va de 70% hasta 27,59%. La razón de verosimilitud positiva va desde 1,05 hasta 2,44. El Cp (+) nos indica cuantas veces es más probable que la prueba sea positiva en un paciente que tenga la enfermedad que en uno que no la tenga

Tabla 42. Riesgo según SCORE y según la presencia o no de arteriopatía

| SCORE | | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total |
|---|-----------------|--|-----------------|-------|
| | | Positivo | Negativo | |
| | Positivo | 49 | 21 | 70 |
| | Negativo | 122 | 56 | 178 |
| | Total | 171 | 77 | 248 |
| 95 % I.C. | | | | |
| | | Límite inferior | Límite superior | |
| Prevalencia de la enfermedad | 68,95% | 62,73% | 74,57% | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 42,34% | 36,16% | 48,76% | |
| Sensibilidad | 28,65% | 22,14% | 36,15% | |
| Especificidad | 72,73% | 61,19% | 81,96% | |
| Valor predictivo positivo | 70,00% | 57,71% | 80,07% | |
| Valor predictivo negativo | 31,46% | 24,83% | 38,90% | |
| Cociente de probabilidades positivo | 1,05 | 0,68 | 1,62 | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,98 | 0,83 | 1,16 | |

Tabla 43. Riesgo según SCORE y según la presencia o no de arteriopatía grados IIa o más

| SCORE | | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total |
|---|-----------------|--|-----------------|-------|
| | | Positivo | Negativo | |
| | Positivo | 26 | 44 | 70 |
| | Negativo | 44 | 134 | 178 |
| | Total | 70 | 178 | 248 |
| 95 % I.C. | | | | |
| | | Límite inferior | Límite superior | |
| Prevalencia de la enfermedad | 28,23% | 22,80% | 34,34% | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 64,52% | 58,18% | 70,40% | |
| Sensibilidad | 37,14% | 26,14% | 49,57% | |
| Especificidad | 75,28% | 68,16% | 81,29% | |
| Valor predictivo positivo | 37,14% | 26,14% | 49,57% | |
| Valor predictivo negativo | 75,28% | 68,16% | 81,29% | |
| Cociente de probabilidades positivo | 1,50 | 1,01 | 2,24 | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,83 | 0,68 | 1,02 | |

Tabla 44. Riesgo según SCORE y según la presencia o no de arteriopatía grados IIb, III, IV

| SCORE | | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total |
|-------|----------|--|----------|-------|
| | | Positivo | Negativo | |
| | Positivo | 8 | 21 | 29 |
| | Negativo | 4 | 56 | 60 |
| | Total | 12 | 77 | 89 |

| | | 95 % I.C. | |
|--|--------|-----------------|-----------------|
| | | Límite inferior | Límite superior |
| Prevalencia de la enfermedad | 13,48% | 7,46% | 22,76% |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 71,91% | 61,23% | 80,68% |
| Sensibilidad | 66,67% | 35,44% | 88,73% |
| Especificidad | 72,73% | 61,19% | 81,96% |
| Valor predictivo positivo | 27,59% | 13,45% | 47,49% |
| Valor predictivo negativo | 93,33% | 82,99% | 97,84% |
| Cociente de probabilidades positivo | 2,44 | 1,42 | 4,20 |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,46 | 0,20 | 1,03 |

Con la ecuación de REGICOR (punto de corte 10) objetivamos que la sensibilidad de un resultado positivo para predecir arteriopatía aumenta entre tener o no arteriopatía a la presencia de arteriopatía severa desde 32,75% hasta 66,67% (Tablas 45, 46 y 47) y la especificidad se mantiene entre los valores de 75,32% y 75,28%.

El valor predictivo positivo va de 74,67% hasta 29,63%. La razón de verosimilitud positiva va desde 1,33 hasta 2,7. El Cp (+) nos indica cuantas veces es más probable que la prueba sea positiva en un paciente que tenga la enfermedad que en uno que no la tenga

Tabla 45. Riesgo según REGICOR y según la presencia o no de arteriopatía

| REGICOR | | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total |
|---|-----------------|--|-----------------|-------|
| | | Positivo | Negativo | |
| | Positivo | 56 | 19 | 75 |
| | Negativo | 115 | 58 | 173 |
| | Total | 171 | 77 | 248 |
| 95 % I.C. | | | | |
| | | Límite inferior | Límite superior | |
| Prevalencia de la enfermedad | 68,95% | 62,73% | 74,57% | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 45,97% | 39,68% | 52,39% | |
| Sensibilidad | 32,75% | 25,89% | 40,40% | |
| Especificidad | 75,32% | 63,95% | 84,13% | |
| Valor predictivo positivo | 74,67% | 63,08% | 83,69% | |
| Valor predictivo negativo | 33,53% | 26,65% | 41,15% | |
| Cociente de probabilidades positivo | 1,33 | 0,85 | 2,07 | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,89 | 0,76 | 1,05 | |

Tabla 46. Riesgo según REGICOR y según la presencia o no de arteriopatía grados IIa o más

| REGICOR | | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total |
|---|-----------------|--|-----------------|-------|
| | | Positivo | Negativo | |
| | Positivo | 31 | 44 | 75 |
| | Negativo | 39 | 134 | 173 |
| | Total | 70 | 178 | 248 |
| 95 % I.C. | | | | |
| | | Límite inferior | Límite superior | |
| Prevalencia de la enfermedad | 28,23% | 22,80% | 34,34% | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 66,53% | 60,24% | 72,30% | |
| Sensibilidad | 44,29% | 32,59% | 56,61% | |
| Especificidad | 75,28% | 68,16% | 81,29% | |
| Valor predictivo positivo | 41,33% | 30,27% | 53,29% | |
| Valor predictivo negativo | 77,46% | 70,36% | 83,30% | |
| Cociente de probabilidades positivo | 1,79 | 1,24 | 2,59 | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,74 | 0,59 | 0,93 | |

Tabla 47. Riesgo según REGICOR y según la presencia o no de arteriopatía grados IIb, III, IV

| | | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total | |
|--|----------|---|-----------------|-------|--|
| | | Positivo | Negativo | | |
| REGICOR | Positivo | 8 | 19 | 27 | |
| | Negativo | 4 | 58 | 62 | |
| | Total | 12 | 77 | 89 | |
| 95 % I.C. | | | | | |
| | | Límite inferior | Límite superior | | |
| Prevalencia de la enfermedad | 13,48% | 7,46% | 22,76% | | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 74,16% | 63,60% | 82,60% | | |
| Sensibilidad | 66,67% | 35,44% | 88,73% | | |
| Especificidad | 75,32% | 63,95% | 84,13% | | |
| Valor predictivo positivo | 29,63% | 14,50% | 50,34% | | |
| Valor predictivo negativo | 93,55% | 83,50% | 97,91% | | |
| Cociente de probabilidades positivo | 2,70 | 1,54 | 4,72 | | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,44 | 0,20 | 1,00 | | |

Con la ecuación de REGICOR (punto de corte 20) objetivamos que la sensibilidad de un resultado positivo para predecir arteriopatía aumenta entre tener o no arteriopatía a la presencia de arteriopatía severa desde 2,34% hasta 16,67% (Tablas 48, 49 y 50) y la especificidad se mantiene entre los valores de 98,7% y 98,51%.

El valor predictivo positivo va de 80% hasta 66,67%. La razón de verosimilitud positiva va desde 1,8 hasta 12,83. El Cp (+) nos indica cuantas veces es más probable que la prueba sea positiva en un paciente que tenga la enfermedad que en uno que no la tenga

Tabla 48. Riesgo según REGICOR y según la presencia o no de arteriopatía. Punto de corte del REGICOR 20

| | REGICOR | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total |
|---|-----------------|--|------------------------|-------|
| | | Positivo | Negativo | |
| | Positivo | 4 | 1 | 5 |
| | Negativo | 167 | 76 | 243 |
| | Total | 171 | 77 | 248 |
| 95 % I.C. | | | | |
| | | Límite inferior | Límite superior | |
| Prevalencia de la enfermedad | 68,95% | 62,73% | 74,57% | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 32,26% | 26,56% | 38,52% | |
| Sensibilidad | 2,34% | 0,75% | 6,26% | |
| Especificidad | 98,70% | 91,99% | 99,93% | |
| Valor predictivo positivo | 80,00% | 29,88% | 98,95% | |
| Valor predictivo negativo | 31,28% | 25,58% | 37,57% | |
| Cociente de probabilidades positivo | 1,80 | 0,20 | 15,85 | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,99 | 0,96 | 1,02 | |

Tabla 49. Riesgo según REGICOR y según la presencia o no de arteriopatía grados IIa o más. Punto de corte del REGICOR 20

| | REGICOR | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total |
|---|-----------------|--|------------------------|-------|
| | | Positivo | Negativo | |
| | Positivo | 4 | 1 | 5 |
| | Negativo | 177 | 66 | 243 |
| | Total | 181 | 67 | 248 |
| 95 % I.C. | | | | |
| | | Límite inferior | Límite superior | |
| Prevalencia de la enfermedad | 72,98% | 66,93% | 78,31% | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 28,23% | 22,80% | 34,34% | |
| Sensibilidad | 2,21% | 0,71% | 5,93% | |
| Especificidad | 98,51% | 90,86% | 99,92% | |
| Valor predictivo positivo | 80,00% | 29,88% | 98,95% | |
| Valor predictivo negativo | 27,16% | 21,77% | 33,29% | |
| Cociente de probabilidades positivo | 1,48 | 0,17 | 13,01 | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,99 | 0,96 | 1,03 | |

Tabla 50. Riesgo según REGICOR y según la presencia o no de arteriopatía grados IIb, III, IV. Punto de corte del REGICOR 20

| | REGICOR | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total |
|--|----------|--|------------------------|-------|
| | | Positivo | Negativo | |
| | Positivo | 2 | 1 | 3 |
| | Negativo | 10 | 76 | 86 |
| | Total | 12 | 77 | 89 |
| 95 % I.C. | | | | |
| | | Límite inferior | Límite superior | |
| Prevalencia de la enfermedad | 13,48% | 7,46% | 22,76% | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 87,64% | 78,55% | 93,37% | |
| Sensibilidad | 16,67% | 2,94% | 49,12% | |
| Especificidad | 98,70% | 91,99% | 99,93% | |
| Valor predictivo positivo | 66,67% | 12,53% | 98,23% | |
| Valor predictivo negativo | 88,37% | 79,21% | 93,98% | |
| Cociente de probabilidades positivo | 12,83 | 1,26 | 130,87 | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,84 | 0,65 | 1,09 | |

Con la ecuación de DORICA objetivamos que la sensibilidad de un resultado positivo para predecir arteriopatía aumenta entre tener o no arteriopatía a la presencia de arteriopatía severa desde 14,04% hasta 41,67% (Tablas 51, 52 y 53) y la especificidad se mantiene entre los valores de 90,91% y 91,57%.

El valor predictivo positivo va de 77,42% hasta 41,67%. La razón de verosimilitud positiva va desde 1,54 hasta 4,58. El Cp (+) nos indica cuantas veces es más probable que la prueba sea positiva en un paciente que tenga la enfermedad que en uno que no la tenga

Tabla 51. Riesgo según DORICA y según la presencia o no de arteriopatía

| | DORICA | | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total |
|---|--------|-----------------|--|-----------------|-------|
| | | | Positivo | Negativo | |
| | | Positivo | 24 | 7 | 31 |
| | | Negativo | 147 | 70 | 217 |
| | | Total | 171 | 77 | 248 |
| 95 % I.C. | | | | | |
| | | | Límite inferior | Límite superior | |
| Prevalencia de la enfermedad | 68,95% | | 62,73% | 74,57% | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 37,90% | | 31,90% | 44,29% | |
| Sensibilidad | 14,04% | | 9,37% | 20,36% | |
| Especificidad | 90,91% | | 81,61% | 95,96% | |
| Valor predictivo positivo | 77,42% | | 58,46% | 89,72% | |
| Valor predictivo negativo | 32,26% | | 26,18% | 38,98% | |
| Cociente de probabilidades positivo | 1,54 | | 0,70 | 3,43 | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,95 | | 0,86 | 1,04 | |

Tabla 52. Riesgo según DORICA y según la presencia o no de arteriopatía grados IIa o más

| | DORICA | | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | Total |
|---|--------|-----------------|--|-----------------|-------|
| | | | Positivo | Negativo | |
| | | Positivo | 16 | 15 | 31 |
| | | Negativo | 54 | 163 | 217 |
| | | Total | 70 | 178 | 248 |
| 95 % I.C. | | | | | |
| | | | Límite inferior | Límite superior | |
| Prevalencia de la enfermedad | 28,23% | | 22,80% | 34,34% | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 72,18% | | 66,08% | 77,57% | |
| Sensibilidad | 22,86% | | 14,01% | 34,72% | |
| Especificidad | 91,57% | | 86,23% | 95,04% | |
| Valor predictivo positivo | 51,61% | | 33,40% | 69,44% | |
| Valor predictivo negativo | 75,12% | | 68,72% | 80,61% | |
| Cociente de probabilidades positivo | 2,71 | | 1,42 | 5,18 | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,84 | | 0,74 | 0,96 | |

Tabla 53. Riesgo según DORICA y según la presencia o no de arteriopatía grados IIb o más

| | | Verdadero diagnóstico o criterio de referencia | | |
|--|----------|---|-----------------|-------|
| | | Positivo | Negativo | Total |
| DORICA | Positivo | 5 | 7 | 12 |
| | Negativo | 7 | 70 | 77 |
| | Total | 12 | 77 | 89 |
| | | 95 % I.C. | | |
| | | Límite inferior | Límite superior | |
| Prevalencia de la enfermedad | 13,48% | 7,46% | 22,76% | |
| Pacientes correctamente diagnosticados | 84,27% | 74,67% | 90,83% | |
| Sensibilidad | 41,67% | 16,50% | 71,40% | |
| Especificidad | 90,91% | 81,61% | 95,96% | |
| Valor predictivo positivo | 41,67% | 16,50% | 71,40% | |
| Valor predictivo negativo | 90,91% | 81,61% | 95,96% | |
| Cociente de probabilidades positivo | 4,58 | 1,73 | 12,13 | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,64 | 0,40 | 1,04 | |

6.7. Resumen de resultados:

6.7.1. Características generales, antecedentes médicos, tratamiento actual y prevalencia de factores de riesgo cardiovascular.

- La prevalencia de sobrepeso es de 43,3% y de obesidad de 47,8%.
- La prevalencia de HTA conocida es de 59,9%.
- La prevalencia de CI (infarto y angor) es respectivamente de 7,4% y 15,6%.
- La prevalencia de hipercolesterolemia es 52,2%
- La prevalencia del tabaquismo actual es de 11,8%, siendo exfumadores el 31,5%.
- La prevalencia de ACVs es del 6,8%.
- La prevalencia de retinopatía diabética es del 20,1%
- La prevalencia de la HVI es de 5,5%.
- La prevalencia de tratamiento con antidiabéticos orales es del 48,7%, y con insulina solo el 19%.

- La prevalencia más elevada de los factores de riesgo cardiovascular corresponde a la HTA (59,9%) seguido de la hipercolesterolemia (52,2%). Esta tendencia se repite en los hombres y en las mujeres, siendo en las mujeres la prevalencia de HTA más elevada que en los hombres (68,8% vs.52,2%) al igual que la hipercolesterolemia (53,5% vs. 51,1%). La prevalencia de HTA se incrementa con la edad, llegando a 66,5% en los pacientes de 70 y más años.

-La prevalencia de obesidad es mayor en las mujeres que en los hombres (60,9% vs. 36,5%), siendo del 51,5% en el grupo de edad de 40 a 69 años.

-La prevalencia de tabaquismo disminuye con la edad, fumando el 11,8% de la totalidad los pacientes.

6.7.2. Control metabólico, analítico y de tensión arterial en el momento del estudio

- Tienen la TAS \geq 140 el 54,1%. La TAD \geq 90 el 6,8%
- La prevalencia de HTA detectada en el momento de la exploración es del 55%.
- La glucemia $>$ 110 la presentan el 88,1%. La HbA1c $>$ 7,3 la presentan el 39,9%.
- El colesterol $>$ 220 el 28,9 %.
- El HDL- colesterol $<$ 35 el 3,1%. El LDL- colesterol $>$ 150 el 17,6%
- La creatinina $>$ 1,1 el 22,6%
- De los hipertensos conocidos el 69,5% estaban mal controlados. De los que no se sabían hipertensos el 33,3% lo eran
- De los pacientes hipercolesterolémicos conocidos el 48,9% estaban mal controlados. De los que no se sabían hipercolesterolémicos el 39,1% lo eran.

6.7.3. Prevalencia de arteriopatía

- La prevalencia de claudicación intermitente es del 9,2%.
- La prevalencia de algún grado de arteriopatía (grado I o más) en alguna de las extremidades es del 70,2%.
 - La mayoría es a expensas del grado I (0,9-1,1) (37,8%)
 - La prevalencia del grado IIa, IIb, III, IV (ITB $<$ 0,9) es del 29,2%.
 - Las variables asociadas significativamente a arteriopatía grado IIb, III, IV en análisis univariado son la edad, número de cigarrillos al día, el nivel de creatinina y el ácido úrico.
 - Así mismo, el exfumador incrementa el riesgo de arteriopatía (OR = 3,8), como también ACVs previos (OR = 3,4), la HVI (OR =3,1) y el IAM (OR = 2,6).
 - Ajustando por IAM previo, edad, exfumador, HVI e IMC la variable con un efecto independiente para predecir la probabilidad de arteriopatía son la edad (OR =1,15) y el ser exfumador (OR =3,86).

- La edad y el ser exfumador tienen un efecto independiente para predecir arteriopatía periférica en diabéticos.

6.7.4. Aclaramiento de creatinina

- El 46,6 % de los hombres y el 36,8% de las mujeres tienen una función renal normal y tienen insuficiencia renal moderada 8,4% de los hombres y 18,7% de las mujeres.

- La medida del aclaramiento de creatinina disminuye significativamente en los pacientes que presentan arteriopatía IIb, III, IV.

- La probabilidad de insuficiencia renal moderada-grave se incrementa con la edad. Existe un efecto exponencial a partir de los 70 años.

- A mayor IMC la probabilidad de insuficiencia renal moderada-grave disminuye. El mayor efecto se objetiva de 20 a 30 de IMC

- La probabilidad de insuficiencia renal moderada-grave se correlaciona linealmente con el tiempo de evolución de la DM .

- Ajustando por las variables: edad, IMC, media de las 3 últimas determinaciones de colesterol total, media de las 3 últimas determinaciones de TAS, media de las 3 últimas determinaciones de HbA1c, tiempo de evolución de la DM, fumar o no en el momento actual y cociente de riesgo (colesterol total/ HDL colesterol) las variables que modifican significativamente el aclaramiento de creatinina son la edad, IMC, años de evolución de la enfermedad y el ser fumador actual. El 73% de la variabilidad en el aclaramiento de creatinina se explica por las variables introducidas en el modelo

6.7.5 Concordancia entre la manifestación de claudicación y la presencia de arteriopatía. Validez de claudicación como manifestación clínica del diagnóstico de arteriopatía periférica:

- El 9,2% de los pacientes refieren clínica de claudicación intermitente
- El índice tobillo/brazo es estadísticamente diferente entre los pacientes que refieren claudicación y los que no la refieren, tanto en el miembro inferior izquierdo como el miembro inferior derecho. El índice es más elevado en los que no refieren claudicación que en los que la refieren. En el miembro inferior derecho: 1,12 vs. 0,75; miembro inferior izquierdo: 1,08 vs. 0,71 ($p = 0.000$).
- Las curvas ROC muestran la bondad del índice para predecir la presencia de claudicación. El área bajo la curva para el índice de miembro inferior derecho es 0,841 y para el miembro inferior izquierdo 0,849, no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos miembros. Lo que quiere decir que en el 84% de los casos un individuo aleatoriamente elegido entre los que tienen claudicación da un resultado más anormal en la prueba que un sujeto aleatoriamente elegido de entre los sanos.
- La concordancia entre los diferentes grados de arteriopatía medida por doppler y la presencia de claudicación es sustancial cuando se consideran los grados IIb, III, IV (índice de Kappa 0,79). La concordancia disminuye cuando se utilizan los grados IIa, IIb, III, IV (índice de Kappa 0,31) y la concordancia es mínima cuando se utilizan los grados I, IIa, IIb, III, IV (índice de Kappa 0,06). En todos los casos el estadístico de Kappa ha sido estadísticamente diferente de cero.
- La sensibilidad de la claudicación para predecir arteriopatía se va incrementando a medida que aumenta la severidad de la arteriopatía llegando a 78,6%. La especificidad se mantiene entorno al 97%. El cociente de probabilidad positivo asciende desde 5,67 hasta 36,1.

6.7.6. Riesgo cardiovascular según diferentes modelos matemáticos.

- La media mas elevada de la puntuación de los diferentes modelos matemáticos para predecir riesgo cardiovascular corresponde al UKPDS seguido del Framingham.

- La prevalencia de riesgo alto más elevado corresponde al UKPDS (punto de corte 20 o más) (49,4%) seguido del Framingham (36,3%), del REGICOR (punto de corte 10 o más) (30,2%), del SCORE (28,2%) y del DORICA (12,5%).

- La concordancia (índice de kappa) para predecir riesgo coronario elevado según los diferentes modelos matemáticos es mayor entre el UKPDS y el Framingham (Índice de Kappa 0,53) y entre el Framingham y el REGICOR con un punto de corte de 10 o más (Índice de kappa 0,54).

- El modelo que mejor predice la probabilidad de arteriopatía severa (grados IIb, III, IV) en pacientes que no han tenido cardiopatía isquémica, calculando el área bajo la curva es el UKPDS (0,87), seguido del Framingham (0,83), SCORE (0,79), REGICOR (0,73) y DORICA (0,69).

6.7.7. Validez de los diferentes modelos para predecir arteriopatía periférica

- Con la ecuación de UKPDS (punto de corte 20) objetivamos que la sensibilidad de un resultado positivo para predecir arteriopatía periférica aumenta entre tener o no arteriopatía a la presencia de arteriopatía severa desde 49,43% hasta 91,67% y la especificidad se mantiene entre los valores de 50,63% y 54,95%. El valor predictivo positivo va de 68,80% hasta 22%. La razón de verosimilitud positiva va desde 1 hasta 1,86.

- Con la ecuación de UKPDS (punto de corte 30) objetivamos que la sensibilidad de un resultado positivo para predecir arteriopatía periférica aumenta entre tener o no arteriopatía a la presencia de arteriopatía severa desde 31,03% hasta 83,33% y la especificidad se mantiene entre los valores de 70,89% y 76,37%. El valor predictivo positivo va de 70,13% hasta 30,30%. La razón de verosimilitud positiva va desde 1,07 hasta 2,86.

- Con la ecuación de Framingham objetivamos que la sensibilidad de un resultado positivo para predecir arteriopatía aumenta entre tener o no arteriopatía a la presencia de arteriopatía severa desde 39,18% hasta 91,67% y la especificidad se mantiene entre los valores de 70,13% y 69,66%. El valor predictivo positivo va de 74,44% hasta 32,35%. La razón de verosimilitud positiva va desde 1,31 hasta 3,07.

- Con la ecuación del SCORE objetivamos que la sensibilidad de un resultado positivo para predecir arteriopatía aumenta entre tener o no arteriopatía a la presencia de arteriopatía severa desde 28,65% hasta 66,7% y la especificidad se mantiene entre los valores de 72,7% y 75,28%. El valor predictivo positivo va de 70% hasta 27,59%. La razón de verosimilitud positiva va desde 1,05 hasta 2,44.

- Con la ecuación de REGICOR (punto de corte 10) objetivamos que la sensibilidad de un resultado positivo para predecir arteriopatía aumenta entre tener o no arteriopatía a la presencia de arteriopatía severa desde 32,75% hasta 66,67% y la especificidad se mantiene entre los valores de 75,32% y 75,28%. El valor predictivo positivo va de 74,67% hasta 29,63%. La razón de verosimilitud positiva va desde 1,33 hasta 2,7.

- Con la ecuación de REGICOR (punto de corte 20) objetivamos que la sensibilidad de un resultado positivo para predecir arteriopatía aumenta entre tener o no arteriopatía a la presencia de arteriopatía severa desde 2,34% hasta 16,67% y la especificidad se mantiene entre los valores de 98,7% y 98,51%. El valor predictivo positivo va de 80% hasta 66,67%. La razón de verosimilitud positiva va desde 1,8 hasta 12,83.

- Con la ecuación de DORICA objetivamos que la sensibilidad de un resultado positivo para predecir arteriopatía aumenta entre tener o no arteriopatía a la presencia de arteriopatía severa desde 14,04% hasta 41,67% y la especificidad se mantiene entre los valores de 90,91% y 91,57%. El valor predictivo positivo va de 77,42% hasta 41,67%. La razón de verosimilitud positiva va desde 1,54 hasta 4,58.

7. DISCUSIÓN

7.1. Prevalencia de diabetes.

Este estudio pone de manifiesto en primer lugar la excelente colaboración de los pacientes seleccionados ya que de una muestra de 376 inicialmente estimada se han podido estudiar 339 pacientes, lo que representa un 90,2% de participación.

Por otra parte los 486 pacientes diabéticos identificados en el centro de salud representan una prevalencia de diabetes en mayores de 14 años de 2,8 % (2,6-3,1) y de 3,7% (3,4-4,0) en mayores de 30 años. Hemos de considerar que el objetivo de nuestro estudio no es determinar la prevalencia de diabetes, de cualquier modo hemos revisado la prevalencia encontrada en estudios realizados en el ámbito de la atención primaria y poblacionales.

Los estudios realizados en el ámbito de la atención primaria muestran datos similares a los nuestros (Tabla 54). En el estudio publicado por Valerio L. et al.¹⁵² se encuentra una prevalencia en la población autóctona de Santa Coloma de Gramenet (Cataluña) de 3,6%. En otro estudio realizado en Madrid¹⁵³ utilizando como indicador de prevalencia la medicación antidiabética en el periodo 1996 al 2002 se objetivó una prevalencia que osciló del 1,6 al 2,6%. El estudio publicado por Mata-Cases M. et al.¹⁵⁴ en Barcelona muestra una prevalencia media a lo largo de diferentes años estudiados (1991-2000) de 4,94%. En el estudio de Arteagoitia JM. et al.¹⁵⁵ la prevalencia de diabetes tipo 2 conocida en el País Vasco en una red de médicos centinela fue de 4,6%. En datos comunicados por el grupo GEDAPS¹⁵⁶ en Cataluña la prevalencia en el conjunto de los 82 centros participantes en la evaluación del año 2000 fue del 5,3%. Otro estudio realizado en Cádiz¹⁵⁷ en un centro de salud muestra una prevalencia de diabetes conocida de 2,3%.

En estudios de base poblacional (Tabla 54) como el realizado en las Islas Canarias por Cabrera de León et al.¹⁵⁸ muestra una prevalencia de un 12%. En otro estudio poblacional realizado en Asturias¹⁵⁹ en población de 30 a 75 años muestra también una prevalencia global de DM de 9,9% y conocida del 4%. En el estudio poblacional realizado con sobrecarga oral de

glucemia entre 1994 y 1995 en Cataluña¹⁶⁰ se detectó una prevalencia de diabetes mellitus conocida (diagnosticada previamente) en población general adulta mayor de 30 años del 6%, mientras que la DM desconocida fue de 3,5%. Otro estudio poblacional realizado en Aragón¹⁶¹ muestra una prevalencia del 6,1%. En el estudio realizado en Lejona¹⁶² se objetiva una prevalencia de 6,4% en mayores de 30 años, aunque la prevalencia conocida es de 2,8%, similar a nuestros resultados.

Según el informe de la Canadian Task Force for Preventive Health Care¹⁶³, los datos de la Nacional Diabetes Surveillance System de Canadá basados en datos de médicos y de hospitalización, la prevalencia de DM en canadienses de 20 o más años fue del 4,8% similar a nuestros hallazgos.

Por todo lo previamente expuesto podemos considerar que nuestros hallazgos de prevalencia son consistentes con las publicaciones realizadas en el ámbito de la atención primaria en nuestro país, existiendo un déficit de infrarregistro como muestran los estudios que se han realizado con base poblacional. Consideramos por tanto que las diferencias existentes en la prevalencia entre los estudios de base poblacional y los estudios realizados en el ámbito de la atención primaria son debidas a que en los estudios poblacionales se puede diagnosticar tanto la diabetes conocida como la no conocida.

Tabla 54. Prevalencia de DM tipo 2 en el ámbito de la Atención Primaria y en estudios poblacionales en España según diferentes autores

| Autor | Área | Edad | n | Prevalencia DM tipo 2 |
|---|-----------------------------------|--------------------------------------|------------|------------------------------|
| <u>Ámbito Atención Primaria</u> | | | | |
| Nuestro estudio | Cambre (A Coruña) | > 14 años > 30 años | 486 | 2,8% 3,7% |
| Valerio et al. 2006 ¹⁵² | Sta Coloma de Gramenet (Cataluña) | 1948-1973 | | 4,6% |
| Arrieta et al. 2006 ¹⁵³ | Madrid | | | 1,6%-2,6% |
| Mata-Cases et al. 2006 ¹⁵⁴ | Sant Adria de Besos, Barcelona | > 14 años | 598 | 4,4%-5,5% |
| Artegoitia et al. 2003 ¹⁵⁵ | País Vasco | > 24 años | 65651 | 4,6% |
| Cox FX et al. 2002 ¹⁵⁶ | | | | 5,3% |
| Zafra et al. 2000 ¹⁵⁷ | Cádiz | >12 años | 504 | 2,3% |
| <u>Estudios de base poblacional</u> | | | | |
| Cabrera de León et al. 2006 ¹⁵⁸ | Santa Cruz de Tenerife | 25-74 | 4915 | 12% |
| Botas P. et al. 2002 ¹⁵⁹ | Avilés (Asturias) | 30-75 | 1034 | Global 9,9% Conocida 4% |
| Castell C et al. 1999 ¹⁶⁰ | Cataluña | 30-64 | 3839 | 6,1% |
| Tamayo- Marco et al. 1997 ¹⁶¹ | Aragón | 10-74 | 935 | 6,1% |
| Bayo et al. 1993 ¹⁶² | Lejona (Vizcaya) | ≥30 | 862 | Global 6,4% Conocida 2,8% |

7.2. Características generales de los pacientes estudiados

Las características de los pacientes diabéticos estudiados respecto características individuales, factores de riesgo cardiovascular, tratamiento y eventos cardiovasculares se comparan con las publicadas por otros autores y se muestran en la Tabla 55a y 55b. En dicha tabla se puede objetivar la consistencia de la edad de los pacientes y la media de la duración de la enfermedad desde el diagnóstico por nosotros estudiados y las otras publicaciones.

La prevalencia de la obesidad en el total de los pacientes estudiados del 47,8% es similar a la encontrada por Zafra JA¹⁵⁷ del 51,2%. Dicha prevalencia aumenta con la edad, disminuyendo en la población más anciana y siendo más elevada en las mujeres que en los hombres. La mayor prevalencia de obesidad en el sexo femenino respecto al masculino ha sido ampliamente comentada en la literatura y se ha demostrado en publicaciones realizadas en nuestro país¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. La prevalencia de obesidad en nuestra muestra de pacientes diabéticos y el predominio en el sexo femenino es consistente con lo publicado por Mata-Cases M¹⁵⁴. Nuestro estudio muestra una prevalencia de obesidad en las mujeres del 60,9% y del 36,5% en los hombres. El estudio de Mata-Cases M. muestra una prevalencia de 71,5% y 44,8% respectivamente. En nuestro estudio la prevalencia de obesidad disminuye a partir de los 70 años, siendo dicho hallazgo consistente con lo también mencionado por Mata-Cases. El progresivo incremento de la obesidad y sedentarismo con la edad podría explicar el aumento de la prevalencia de la DM, como es señalado en otras publicaciones¹⁶⁷. La relación entre la obesidad y el incremento de la diabetes ha sido identificada en la literatura^{168,169} como un elemento de gran relevancia para poder poner en marcha prácticas de prevención por medio del ejercicio físico para disminuir la incidencia de diabetes¹⁷⁰. Además en los pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 se ha demostrado que la intervención de medidas con dietas de muy bajas calorías o bajas en calorías puede lograr una pérdida de peso¹⁷¹.

La prevalencia de hipertensión en los pacientes diabéticos de nuestro estudio es similar a la encontrada por otros autores como se muestra en la Tabla 55a y 55b, con un rango que va de 23 a 73% siendo nuestra prevalencia de 59,9% idéntica a la encontrada por Andrade¹⁷² en un estudio realizado en Brasil y muy similar a la encontrada por Bundó¹⁷³ (56,4%) en un centro de salud de Mataró (Barcelona) y Jbour¹⁷⁴ (52%) en Jordania.

Nuestro estudio a su vez muestra como el control de la hipertensión está lejos de ser el optimo ya que el 69,5% de los hipertensos conocidos tenían la tensión arterial mayor o igual 140/90 mmHg y además de los no conocidos como hipertensos el 33,3% son hipertensos (Tabla 14). Dicho hallazgo es a su vez consistente en la literatura y ya en su momento se comentó la regla de las mitades haciendo referencia a que la mitad de los hipertensos no eran conocidos, de los conocidos la mitad no están tratados y la mitad de quienes son tratados están mal controlados¹⁷⁵. En un estudio publicado por de La Calle¹⁷⁶ realizado con pacientes ambulatorios de toda España se encontraron resultados idénticos al nuestro, donde se observó que el 69,5% de los pacientes diabéticos tenían un control insuficiente de la tensión arterial. Dicho autor también encuentra que el 9,2% de los pacientes tenían hipertensión desconocida. En otro trabajo (estudio DIETRIC) realizado por Rodríguez Radial¹⁷⁷ en Toledo indica que solo un 15% tenían un adecuado control de la tensión arterial. Otro estudio realizado por Perez-Maraver¹⁷⁸ en una población mediterránea muestra que de los pacientes hipertensos que reciben tratamiento farmacológico solo el 17% alcanzan un buen control de su enfermedad. Otros estudios realizados fuera de nuestro país muestran a su vez este difícil control de hipertensión en los diabéticos, como el realizado por Charpentier¹⁷⁹ en Francia donde el control de la tensión arterial menor de 140/80 se alcanza en el 29% de los pacientes. Aunque otros autores han encontrado controles de hipertensión en diabéticos más adecuados como Van der Horst-Chrivers AN¹⁸⁰ que encontró un control de tensión arterial menor o igual a 160/90 del 44%, aunque es evidente que utiliza puntos de corte de hipertensión para buen control superior a los

consensuados por el VII JNC. Godley PJ¹⁸¹ encontró en el 2005 un control de tensión arterial menor de 130/85 mm Hg del 19,7%.

Un fenómeno similar hemos encontrado con la hipercolesterolemia. De los pacientes hipercolesterolémicos conocidos el 48,9% tenían un colesterol total > 200 y de los no conocidos hipercolesterolémicos un 39,1% lo eran (Tabla 15). En el estudio TranSTAR realizado por de la Calle¹⁷⁶ también se notificó una prevalencia del 63,3% de un insuficiente control de lípidos y de un 20,5% de hiperlipidemia desconocida. En el estudio DIETRIC¹⁷⁷ realizado en Toledo solo un 7,5% tenía un adecuado control de lípidos en plasma. En otro estudio realizado por Perez-Maraver¹⁷⁸ en una población mediterránea solo un 9% de los pacientes que reciben tratamiento farmacológico alcanzan un buen control de la dislipemia. El deficiente control de los lípidos en los pacientes diabéticos es consistente en publicaciones realizadas fuera de nuestro país, como el de Charpentier¹⁷⁹ en Francia. Además, se ha demostrado que el tratamiento hipolipemiante puede ser de utilidad para evitar el deterioro de aterosclerosis de miembros inferiores y para el alivio de los síntomas¹⁸².

La prevalencia de cardiopatía isquémica en nuestro estudio es similar a las encontradas en la literatura en este tipo de pacientes que oscila entre un 13,5% a un 48%. (Tabla 55a y 55b). Esta variabilidad está justificada porque los estudios comprenden diversos tipos de pacientes respecto a variables tan importantes como puede ser la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad y otros factores de riesgo asociados.

Lo mismo sucede con los accidentes cerebrovasculares. En nuestro estudio hay una prevalencia de 6,8% y el rango encontrado en diferentes publicaciones en este tipo de pacientes oscila entre un 5,6% y un 15% (Tabla 55a y 55b)

La prevalencia del tabaquismo encontrada por nosotros es de 11,8%, similar a publicaciones realizadas en nuestro país en el ámbito de la atención primaria como es el estudio de Bundó¹⁷³ en Mataró que objetiva un 14,2% y el de Rodríguez¹⁸³ en un área básica de salud

en Tarragona un 22%. A pesar que llama la atención el importante porcentaje de fumadores en la población diabética cabe destacar que este valor es inferior a la prevalencia de tabaquismo en la población general española mayor de 15 años que oscila alrededor del 34,4% según la encuesta nacional de salud del año 2001¹⁸⁴. Además se ha demostrado que el abandono del hábito de fumar se asocia con una reducción sustancial del riesgo de muerte por todas las causas entre los pacientes con cardiopatía coronaria¹⁸⁵

La prevalencia de retinopatía diabética es de un 20,1%, a su vez, es consistente con los encontrado en la literatura que oscila entre un 15% a un 48% (Tabla 55a y 55b)

En cuanto al manejo terapéutico de la diabetes tipo 2 la mayor prevalencia viene determinada por los antidiabéticos orales seguidos de la insulina, siendo dicho hallazgo consistente con lo publicado en la literatura.

Tabla 55a. Características de los pacientes diabéticos y de sus factores de riesgo cardiovascular según diferentes estudios.

| Estudios realizados en España | | | | | |
|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Nuestro estudio | Rodríguez 2001 ¹⁸³ | Zafra 2000 ¹⁵⁷ | Bundó 1998 ¹⁷³ | Bundo 1989 ¹⁸⁶ |
| Área | A Coruña | Tarragona | Cádiz | Mataró | Cornella |
| N | | 130 | 504 | 289 | 297 |
| Media de edad | 67,7 (36-94) | 67,4 | 63,9 ± 10,6 | 65,3 ± 10,8 | 61 |
| Media de años de diabetes | 10,5 (1-55) | | 8,6 ± 11,4 | | |
| Media de HbA1c | 7,2 (4,8-13,3) | | | | |
| Sexo masculino | 53,7% | 35,4% | 42,1% | 45,7% | 34,3% |
| Obesidad Central | 43,8% | | 51,2% | | |
| HTA | 59,9% | 73% | 47,2% | 56,4% | |
| Hipercolesterolemia | 52,2% | 64% (>200) | | 83,4% | |
| C. isquémica | 23,1% | 36% | 21,2% | 13,5% | 24,5% |
| Angor | 15,7% | | | | |
| IAM | 7,4% | | | | |
| ACV | 6,8% | | 10,7% | 6,6% | 7,1% |
| Pacientes Fumadores | 11,8% | 22% | | 14,2% | |
| Pacientes Exfumadores | 31,5% | 21% | | 20,4% | |
| Retinopatía Diabética | 20,1% | 48% | 30,6% | | |
| Tratamiento | | | | | |
| Dieta | 25,5% | 13% | | 37,4% | 17,5% |
| A. orales | 48,7% | 52% | | 37% | 65,4% |
| Insulina | 19% | 28% | | 21,1% | 17,1% |
| Combinación | 6,8% | 7% | | 4,5% | |

Tabla 55b. Características de los pacientes diabéticos y de sus factores de riesgo cardiovascular según diferentes estudios.

| <u>Estudios realizados fuera de España</u> | | | | | | | |
|---|---------------------------------|------------------------------------|--|---------------------------------------|-------------------------------------|---|---|
| | Nuestro | Lange 2004 ³⁴ | Scheffel 2004 ¹⁸⁷ | Andrade 2004 ¹⁷² | Jbour 2003 ¹⁷⁴ | Weerasuriya 1998 ¹⁸⁸ | Wolffenbuttel 1991 ¹⁸⁹ |
| Área | A Coruña | Alemania | Portugal | Brasil | Jordania | Sri Lanka | Maastricht |
| N | | 1743 | 927 | 236 | 1142 | 597 | 124 |
| Media de edad | 67,7 (36-94) | 72,5 ± 5,4 | 59 ± 10 | 62,1 (22-89) | 56,1 ±10,2 | Presentación 42,3±6,2 | 65 ± 11 |
| Media de años de diabetes | 10,5 (1-55) | 6 | 11 (5-43) | 7,9 (0-37) | 9 ± 7,1 | | 9 (1-32) |
| Media de HbA1c | 7,2 (4,8-13,3) | 6,6 (5,9-7,3) | | | 7,4 ± 1,4 | | 7,9 si tto oral 8,2 si insulina |
| Sexo masculino | 53,7% | 48,6% | 42% | 52% | 52% | 66% | 45,2% |
| Obesidad Central | 43,8% | | 36% | | | 16% 21,3% | |
| HTA | 59,9% | | 73% | 60% | 52% | 23% | 56% |
| Hiper Colesterolemia | 52,2% | | 64% (>200) | | | 11% | |
| C. isquémica | 23,1% | 16,1% | 36% | | | 21% | 48% |
| Angor | 15,7% | | | | | | |
| IAM | 7,4% | | | | | | |
| ACV | 6,8% | 6,8% | | | | 5,6% | 15% |
| Pacientes Fumadores | 11,8% | | 22% | | | | |
| Pacientes Exfumadores | 31,5% | | 21% | | | | |
| Retinopatía Diabética | 20,1% | | 48% | | 45% | 15% | 28,2% |
| Tratamiento | | | | | | | |
| Dieta | 25,5% | | 13% | | | | |
| A. orales | 48,7% | | 52% | | | | 45,2% |
| Insulina | 19% | | 28% | | | | 47,6% |
| Combinación | 6,8% | | 7% | | | | |

7.3. Prevalencia de arteriopatía periférica

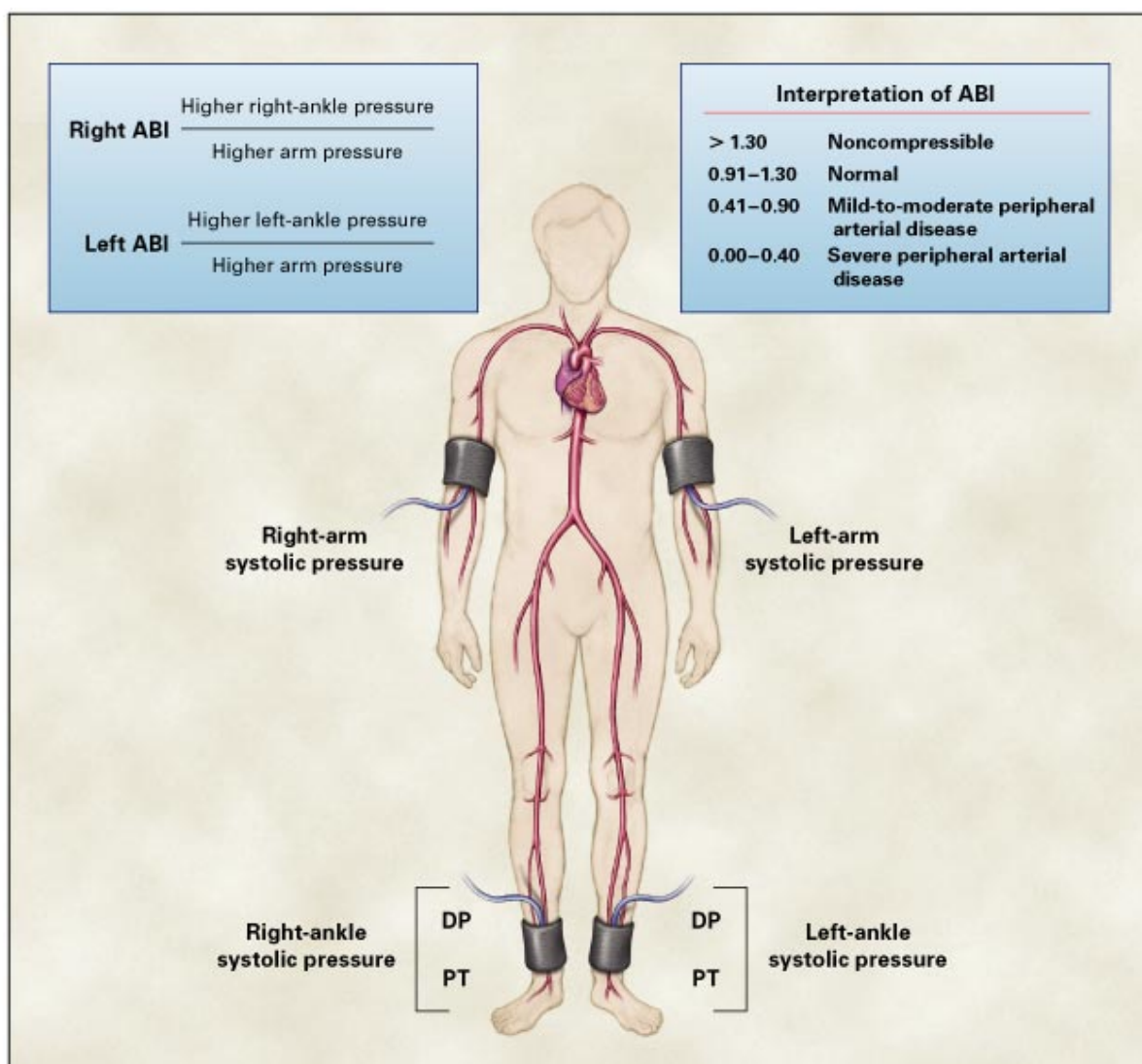
Nuestro estudio pone de manifiesto que el 29,2% de los pacientes tienen una arteriopatía grado IIa o mayor ($ITB \leq 0,9$). Dicho hallazgo es consistente con lo encontrado en la literatura (Tabla 56). En estudios realizados en España el rango de dicha arteriopatía oscila entre un 21,4% (Bundó 1998)¹⁷³ y un 35% (Bundo 1989)¹⁸⁶. Uno de los estudios¹⁹⁰ revisados objetiva una prevalencia de arteriopatía de 11,3%. Dicho estudio tiene un punto de corte de $ITB < 0,9$ mientras nuestro punto de corte coincidiendo con la mayoría de las publicaciones incluye el valor de 0,9. Siendo a su vez el rango de edad de los pacientes estudiados de 60 a 79 años.

El índice tobillo-brazo según diferentes puntos de corte ha sido validado, calculando la sensibilidad y especificidad, como predictor de arteriopatía periférica realizando angiografías de las extremidades inferiores. Lijmer et al¹⁹¹ usó las curvas ROC para demostrar que índices tobillo-brazo de 0,91 o menos tenían una sensibilidad del 79% y una especificidad del 96% para detectar estenosis del 50% o más de reducción en el diámetro de la luz vascular. Fowkes¹⁹² utilizando el punto de corte de 0,90 mostró que el ITB tenía una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100% utilizando como patrón oro la angiografía. Fiegelson¹⁹³ utilizando sólo mediciones del ITB de la tibial posterior con un punto de corte en 0,8 encontró una sensibilidad del 89% y una especificidad del 99% utilizando también como patrón oro la angiografía. Ese estudio demostró que el ITB tiene un valor predictivo positivo del 90%, un valor predictivo negativo del 99% y un porcentaje total de acuerdo de un 98%.

La variabilidad interobservador del ITB ha sido evaluado en múltiples investigaciones: Baker and Dix¹⁹⁴, Carter¹⁹⁵, Yao¹⁹⁶. Estos estudios sugieren que la mayoría de la varianza es debido al método de medida y no a la diferencia entre observadores.

La interpretación del ITB según Hiatt WR¹⁹⁷ (Figura 29) indica que valores de 0,41 a 0,90 representan una EAP suave-moderada y 0,40 o menos EAP severa. Los valores de 0,91 a 1,30 se consideran normales y valores > 1,30 como no compresibles (dicho valor indica la presencia de calcificación de la media arterial).

Figura 29. Índice tobillo-brazo



Fuente: Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med 2001; 344:1608-1621.

Las categorías de ITB calculadas en nuestro estudio (Tabla 16) son consistentes con lo publicado por Hiatt WR¹⁹⁷ y la mayoría de los autores. A su vez dichos grados nos permiten correlacionar los hallazgos exploratorios con la clínica y el manejo terapéutico que ya se señaló en la Tabla 4.

La utilidad del ITB para detectar EAP de extremidades inferiores ha sido recomendada por la ADA y la AHA quienes publicaron las recomendaciones para llevar a cabo este test en pacientes diabéticos insulino dependientes de 35 y más años o en pacientes con 20 años de evolución de la diabetes¹⁹⁸. Esta aplicación del ITB ha sido actualizada por la ADA sugiriendo que el ITB se lleve a cabo en todos los individuos diabéticos de 50 y más años o diabéticos menores de 50 años que tengan otros factores de riesgo ateroscleróticos (fumar, dislipemia, hipertensión, hiperhomocistinemia) y en individuos con diabetes de más de 10 años de duración¹⁹⁹.

En estudios realizados fuera de España se encuentran a su vez hallazgos similares al nuestro (Tabla 56). El rango oscila entre un 4,8% y un 35%. El trabajo con la prevalencia más reducida de Weerasuriya¹⁸⁸ (4,8%) incluye una población de 597 diabéticos de Sri Lanka que corresponden a casos nuevos diagnosticados y que además tienen una media de edad claramente inferior a la de nuestro estudio (42,3 años vs. 67,7). Consideramos por tanto que esa prevalencia inferior está justificada por la menor evolución de la enfermedad en este grupo de pacientes ya que son casos incidentes y además son claramente más jóvenes. Dicha explicación justifica no solo la menor prevalencia de arteriopatía sino la menor prevalencia de comorbilidad encontrada en el estudio de Weerasuriya, ya que en dicho estudio la prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular como son hipertensión, obesidad, hipercolesterolemia son claramente inferiores a los hallazgos encontrados en los estudios que incluyen casos prevalentes de diabéticos (Tabla 55). El mismo fenómeno se encuentra en el estudio de Premalatha G.²⁰⁰ realizado en Chennai (India) en el año 2000 en el que objetiva una prevalencia de 3,5% de arteriopatía periférica en

sujetos diabéticos recientemente diagnosticados y en diabéticos ya conocidos dicha prevalencia llega a 11,8% (Tabla 56). En el estudio de Becks et al.²⁰¹ realizado en Ámsterdam se objetiva también que en los casos de diabetes recientemente diagnosticada la prevalencia de arteriopatía es de 15,1% y en los diabéticos conocidos llega al 20,9%.

Tabla 56. Prevalencia de arteriopatía periférica en diabéticos según diferentes autores.

| <u>Estudios realizados en España</u> | | | | |
|---|-----------------|------------------|--------------------|---|
| Autor | Área | n | Prevalencia | Comentarios |
| Nuestro estudio | A Coruña | 339 | 29,2% | |
| Vicente I. 2006 ¹⁹⁰ | Madrid | 213 (60-79 a) | 11,3% 18,8% | ITB < 0,9 ITB <0,9, ≥1,4 o no comprensible |
| Rodríguez Pago. 2001 ¹⁸³ | Tarragona | 130 | 33,1% | 23,8% EVP leve; 2,7% EVP severa; 6,5% EVP arteriosclerótica |
| Zafra. 2000 ¹⁵⁷ | Cádiz | 504 | 31,7% | |
| Bundó. 1998 ¹⁷³ | Mataró | 289 | 21,4% | ITB ≤ 0,9 |
| Mur Martí T. 1995 ²⁰² | Barcelona | 387 | 24,5% | |
| Bundo. 1989 ¹⁸⁶ | Cornella | 297 | 35% | |
| <u>Estudios realizados fuera de España</u> | | | | |
| Autor | Área | n | Prevalencia | Comentarios |
| Nuestro estudio | A Coruña | 339 | 29,2% | |
| Norman PE. 2006 ²⁰³ | Australia | 1294 | 13,6% | ITB ≤ 0,9 en 2 revisiones consecutivas. |
| Li J. 2006 ²⁰⁴ | China | 2040 | 16,7% | ITB < 0,9 en cada pierna. |
| Ogren M. 2005 ²⁰⁵ | Suecia | 474 | 29% | En hombres > 68 años. ITB < 0,9 |
| Mush BE. 2005 ¹¹ | USA | | 25-30% | En pacientes diabéticos por encima de los 50 años |

| | | | | |
|---|------------|--------------|--------------|--|
| Faglia. 2005 ²⁰⁶ | Italia | 2559 | 21,1% | En pacientes recientemente diagnosticados. |
| Muntner P. 2005 ²⁰⁷ | USA | | 7,5% 8,8% | HbA1c < 7 HbA1c ≥ 7 ITB < 0,9 en ≥ 40 años |
| Lange S. 2004 ³⁴ | Alemania | 1743 | 26,3% | ITB < 0,9 |
| Scheffel. 2004 ¹⁸⁷ | Portugal | 927 | 33% | En hospitales |
| Andrade. 2004 ¹⁷² | Brasil | 236 | 18% | ITB < 0,9 22% tiene un ITB compatible con un alto grado de calcificación arterial (ITB > 1,3). |
| Gregg EW. 2004 ²⁰⁸ | USA | 419 (≥40) | 9,5% | ITB < 0,9 |
| Tseng. 2003 ²⁰⁹ | Taiwan | 610 | 10% | ITB < 0,9 en cada pierna. En hospital. Sin diferencias significativas entre sexos. |
| Thomas GN. 2003 ²¹⁰ | China | 2967 | 6,5% | |
| Kallio M. 2003 ²¹¹ | Helsinki | 130 | 16% | |
| Premalatha G. 2000 ²⁰⁰ | India | 1262 | 7,8% 3,5% | Sujetos con diabetes conocida Sujetos diabéticos recientemente diagnosticados ≥ 20 años; ITB < 0,9 |
| Weerasuriya. 1998 ¹⁸⁸ | Sri Lanka | 597 | 4,8% | Pacientes recientemente diagnosticados |
| Beks. 1995 ²⁰¹ | Amsterdam | 67 | 20,9% | ITB < 0,9 |
| Walters. 1992 ²¹² | Inglaterra | 864 | 23,5% | ITB ≤ 0,9. |
| Wolffenbuttel. 1991 ¹⁸⁹ | Maastricht | 124 | 35% | |

En el análisis univariado las variables que se asocian a la presencia o no de arteriopatía se muestran en las Tablas 17 y 18. Aunque los pacientes con arteriopatía son mayores en edad, fuman más y durante más años, tienen valores más elevados de HbA1c y de glucemia, mayor TAS y valores más elevados de LDL-colesterol, la diferencia no llega a ser estadísticamente significativa a excepción del número cigarrillos día (17,4 vs. 6,9; p=0,03) . En las variables categóricas objetivamos a su vez que las mujeres tienen más prevalencia de

arteriopatía que los hombres, los hipertensos que los no hipertensos, los isquémicos que los no isquémicos, los hipercolesterolémicos que los no hipercolesterolémicos, los exfumadores que los no fumadores, los que tienen HVI que los que no la tienen, los obesos que los de sobrepeso y peso ideal, no alcanzando estas diferencias niveles de significación estadística. Estando en el límite de significación estadística están los exfumadores, de los cuales presentan arteriopatía el 87,4% en comparación con los no fumadores 77,7% ($p=0,058$).

Si categorizamos la presencia de arteriopatía según el grado de afectación en los grupos I, IIa, IIb, III, IV (Tabla 19) objetivamos que existen diferencias significativas con las variables edad, número de cigarrillos/día, creatinina y ácido úrico objetivándose mayores valores de estas variables a medida que aumenta el grado de afectación. Los pacientes sin afectación fuman una media de 6,9 cigarrillos /día en el momento actual. Los pacientes en grado I y IIa 15,7 cigarrillos/día y los pacientes en grado IIb o superior 35,0 cigarrillos/día ($p = 0,01$). Así mismo, objetivamos como la media de años de fumador se incrementa con el grado de arteriopatía. Los que no tienen arteriopatía tienen una media de 28,3, los de arteriopatía grado I-IIa 33,7 y los de arteriopatía grado IIb, III, IV 35,0 ($p=0,69$).

Si comparamos las diferentes variables con el no tener arteriopatía en relación con el grado más severo (IIb, III, IV) (Tabla 20) objetivamos que los de grado más severo fuman más (6,9 cigarrillos/día versus 35,0 cigarrillos/día), son mayores en edad (67,9 años vs. 78,7 años) y tienen valores de creatinina (mg/dl) (0,99 vs. 1,1) y de ácido úrico (mg/dl) más elevados (5,5 vs. 6,4) siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$).

Del mismo modo objetivamos que en el análisis univariado (Tabla 21) al comparar los pacientes sin arteriopatía con los de arteriopatía severa grados IIb-III-IV que los hipertensos tienen mayor grado de arteriopatía que los no hipertensos (29,2% vs. 20,8%), los que tienen antecedentes de IAM que los que no lo tienen (44,4% vs. 23,8%) no llegando a ser la diferencia estadísticamente significativa. Los exfumadores tienen una prevalencia de

arteriopatía severa del 45% vs. 17,6% de los no exfumadores (OR=3,8), siendo esta diferencia significativa ($p=0,02$). Los antecedentes de ACV se encuentran en el límite de la significación estadística ($p=0,07$) (50% vs. 22,6%).

Ajustando por IAM previo, edad, exfumador, HVI e IMC la variable con un efecto independiente para predecir la probabilidad de arteriopatía son la edad (OR = 1,15) y el ser exfumador (OR =3,86) (Tabla 22).

Dichos hallazgos que correlacionan la presencia de arteriopatía periférica con otras covariables son consistentes con lo referenciado en la literatura (Tabla 57). El estudio de Walters²¹² que define también la arteriopatía con un ITB $\leq 0,9$ objetiva como la edad, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad coronaria, la glucemia, el IMC y el colesterol son predictores de EAP. Es evidente que la asociación tanto encontrada por nosotros como por otros autores entre las enfermedades cerebrovasculares y las enfermedades isquémicas del corazón con la arteriopatía periférica no son causa ni consecuencia sino que son el evento final del proceso arteriosclerótico del órgano afectado. En este estudio observacional de prevalencia no estamos en condiciones de hacer inferencias de causalidad ya que todas las variables han sido medidas a la vez. Thomas GN²¹⁰ encuentra como la EAP se asocia con un peor control glucémico, de lípidos y función renal, así como tabaquismo. En el estudio publicado por Kallio M²¹¹ muestra tras un análisis multivariado de regresión logística que las variables asociadas con EAP son la edad, la duración de la diabetes, el fumar, y la excreción urinaria de albúmina. Dichos hallazgos de edad y fumar tras ajustar por diferentes covariables es idéntico al nuestro. Li J²⁰⁴ encuentra a su vez que las variables asociadas con arteriopatía periférica son la edad, el sexo femenino, la historia de cardiopatía isquémica, ACVs, TAD, claudicación, larga duración de la DM, HTA, fumar, uso de diuréticos y tener un alto nivel de ácido úrico. Las variables encontradas por Vicente I.¹⁹⁰ en el análisis univariado han sido el sexo, la edad, la duración de la diabetes, tipo de tratamiento antidiabético, la presencia de enfermedad vascular en otros

lugares. Después de un ajuste multivariado objetiva que solo la edad y la duración de la diabetes siguen siendo significativas. Este hallazgo de la edad tras el análisis multivariado es consistente con nuestros resultados.

Nuestro estudio tras ajustar por todas las variables que en el análisis univariado se encontraron asociadas a EAP muestra que las variables con un efecto independiente para predecir arteriopatía periférica son la edad (OR=1,17; 95% IC: 1,07-1,27), y el exfumador que se encuentra en el límite de la significancia estadística (OR= 3,18; 95% IC: 0,92-11,01). Dichos hallazgos son consistentes con autores que han utilizado en el análisis de datos técnicas de regresión múltiple como Vicente I.¹⁹⁰ que encuentra como la edad y la duración de la diabetes son las variables con efecto independiente, así como, Bundo 1989¹⁸⁶, 1998¹⁷³, Faglia²⁰⁶, Wattanakit²¹³, Tseng²⁰⁹, Kallio²¹¹, Premalatha²⁰⁰. Este último autor, Premalatha, identifica la edad como el factor de riesgo más significativo de la EAP, lo mismo que nuestro trabajo.

Tabla 57. Variables asociadas a EAP según diferentes autores

| <u>Estudios realizados en España</u> | | | |
|---|-------------|----------|--|
| Autor | Área | n | Comentarios : variables asociadas a EAP. |
| Nuestro estudio | A Coruña | 339 | <u>Análisis univariado (diferencias)</u> : edad, tabaquismo, HbA1c y glucemia, TAS, LDL-colesterol, sexo femenino, HTA, cardiopatía isquémica, hipercolesterolemia, HVI, IMC <u>Análisis univariado (diferencias significativas)</u> : edad, fumar, creatinina y ac. Úrico; IAM, ACV, HVI <u>Análisis multivariado</u> : edad (OR=1,17; 95% IC: 1,07-1,27), Exfumador (OR= 3,18; 95% IC: 0,92-11,01) |
| Vicente I. 2006¹⁹⁰ | Madrid | 213 | Factores asociados a EAP: sexo, edad, duración de diabetes, tipo de tratamiento antidiabético y la presencia de enfermedad vascular en otros lugares. <u>Análisis multivariado</u> : la edad y la duración de la diabetes |
| Rodríguez. 2001¹⁸³ | Tarragona | 130 | La EAP aumenta de forma significativa con los años de evolución |
| Zafra. 2000¹⁵⁷ | Cádiz | 504 | Factores asociados a EAP: duración diabetes, el fumar, edad al diagnóstico y la hipertrigliceridemia |
| Bundó. 1998¹⁷³ | Mataró | 289 | <u>Análisis multivariado</u> : tabaquismo, edad, hipertensión arterial y tipo de tratamiento de la DM. El valor del ITB está relacionado con el tiempo de evolución de diabetes. |
| Mur Martí T. 1995²⁰² | Barcelona | 387 | Factores asociados a EAP: edad, duración de la diabetes, tabaco, hipertensión e hipertrigliceridemia. |
| Bundo. 1989¹⁸⁶ | Cornella | 297 | <u>Análisis multivariado</u> : edad, duración clínica y el sexo masculino. |
| <u>Estudios realizados fuera de España</u> | | | |
| Norman PE. 2006²⁰³ | Australia | 1294 | Factores asociados a EAP: edad, TAS, colesterol sérico total, y especialmente el fumar. |
| Li J. 2006²⁰⁴ | China | 2040 | Factores asociados a EAP: edad, sexo femenino, historia de cardiopatía isquémica, ACV, PAD, claudicación, larga duración de DM, HTA, fumar, uso de diuréticos y tener un alto nivel de ácido úrico están independientemente asociados con ITB < 0,9. El sexo masculino y alto IMC está asociado con ITB > 1,3. |
| Faglia. 2005²⁰⁶ | Italia | 2559 | <u>Análisis multivariado</u> de las variables asociado con ITB < 0,9 en el análisis univariado confirma el papel independiente de la edad (riesgo relativo 1,02, p < 0,001, CI 1,01-1,04), claudicación (RR 4,53, p < 0,001. CI 2,97-6,93), ausencia de pulso tibial (RR 3,45, p < 0,001. CI 2,54-4,68) y pulso pedio (RR 1,96, p < 0,001. CI 1,4-2,68) |

| | | | |
|---|------------|------|---|
| Wattanakit K. 2005 ²¹³ | USA | 1615 | ITB < 0,9 <u>Análisis multivariado:</u> Ajustando por edad, sexo, raza, el riesgo de desarrollar EAP está incrementado en personas fumadoras, en personas con enfermedad coronaria, y altos niveles de triglicéridos. No se encuentra evidencia de asociación con otros lípidos o hipertensión. |
| Andrade. 2004 ¹⁷² | Brasil | 236 | Factores asociados a EAP : Un incremento en la duración de la diabetes está asociado con un progresivo decremento del ITB (p < 0,01). El sexo femenino y la hipertensión está asociada con un ITB disminuido (p < 0,01 y p < 0,05 respectivamente) |
| Tseng. 2003 ²⁰⁹ | Taiwan | 610 | <u>Análisis univariado:</u> edad, IMC (<i>asociación inversa</i>), duración de la diabetes, hipertensión, terapia con insulina y TAS. <u>Análisis multivariado:</u> edad (OR=1,09; 95% IC:1,05-1,13), TAS(OR=1,02; 95% IC:1,01-1,04), IMC (OR= 0,88; 95% IC: 0,80-0,96) y terapia con insulina (OR= 3,37; 95% IC:1,83-6,19). |
| Thomas GN. 2003 ²¹⁰ | China | 2967 | Factores asociados a EAP: peor control glucémico, niveles de lípidos y función renal y tabaquismo. |
| Kallio M. 2003 ²¹¹ | Helsinki | 130 | <u>Análisis multivariado:</u> edad, duración de la diabetes, fumar, y la excreción urinaria de albúmina. |
| Adler AI. 2002 ²¹⁴ | Inglaterra | 3834 | ITB < 0,8 Factores asociados a EAP: HbA1c, edad, TAS, la reducción del HDL-colesterol, fumar, enfermedad cardiovascular previa, neuropatía sensorial periférica y retinopatía. Cada 1% que se incrementa la HbA1c esta asociada con un incremento del 28% del riesgo de EAP (95% CI 12-46) y cada 10 mmHg que se incrementa la TAS se incrementa un 25% el riesgo (95% CI 10-43). Por lo tanto, la hiperglicemia, como el fumar, la dislipemia, y la tensión arterial son potencialmente factores de riesgo modificables para el desarrollo de la EAP. |
| Yu HI. 2001 ²¹⁵ | Taiwan | | Factores asociados a EAP : edad , larga duración de diabetes, TAS, alta prevalencia de historia de HTA |
| Premalatha G. 2000 ²⁰⁰ | India | 1262 | <u>Análisis univariado:</u> edad > 50 años e hipertensión, mientras que el fumar y los niveles de lípidos séricos no muestran asociación. <u>Análisis multivariado:</u> la edad como el factor de riesgo más significativo de EAP. |
| Katsilambros NL. 1996 ²¹⁶ | Grecia | 193 | Pacientes diabéticos no insulino dependientes . ITB < 0,89. Factores asociados a EAP: edad, duración de la diabetes. Los lípidos séricos, el IMC, HbA1c (excepto en hombres), el fumar y el tipo de tratamiento antidiabético no están significativamente relacionados con la enfermedad. <u>Análisis multivariado:</u> duración de la diabetes, distribución central de la grasa corporal (pero no del IMC) y nivel de triglicéridos. |
| Beks. 1995 ²⁰¹ | Amsterdam | 67 | <u>Análisis multivariado :</u> HbA1c. |
| Walters. 1992 ²¹² | Inglaterra | 864 | Factores asociados a EAP: edad, ACV, enfermedad coronaria, glucosa, IMC y colesterol |

La arteriosclerosis, en definitiva, es la causa de la EAP. Los factores de riesgo asociados a aterosclerosis como son: la edad, el fumar, la diabetes, la dislipemia, la HTA, la hiperhomocistinemia incrementan la probabilidad de desarrollar EAP, así como otras manifestaciones de arteriosclerosis²¹⁷.

La DM se comporta como un factor de riesgo de la alteración del endotelio arteriolar y arterias que intervienen en la formación de la placa de ateroma, la progresión de la misma y sus complicaciones (estenosis, obliteración vascular) con la consiguiente reducción del flujo de la presión de perfusión e isquemia. La ateromatosis en el diabético no es distinta morfológicamente de la observada en las arterias de los no diabéticos, si bien, son factores diferenciales su multisegmentariedad, bilateralidad, afectación de troncos tibioperoneos y su aparición precoz²¹⁸⁻²²³.

La microangiopatía consiste en el engrosamiento del endotelio que conforma la capa basal del capilar²²⁴⁻²²⁷. A parte de factores genéticos^{224,228-231}, la teoría metabólica explica que la hiperglicemia mantenida provoca la glucosilación no enzimática del colágeno y los proteinglicanos, que va seguida del engrosamiento de la membrana basal^{224-226,232,233}. La microangiopatía funcional estaría predeterminada por el grado de alteración neuropática que provoca la derivación del flujo con hipoxia tisular²³⁴⁻²³⁷, y la microangiopatía orgánica estaría causada por el engrosamiento endotelial, echo que ocasiona una dificultad en el intercambio metabólico celular a nivel parietal^{224-227,238}.

En los pacientes con diabetes, el riesgo de EAP según la mayoría de las publicaciones se incrementa con la edad y la duración de la diabetes. Nuestro estudio es consistente con lo publicado a este respecto que identifica la edad como factor de riesgo independiente para predecir arteriopatía periférica (OR: 1,17; IC 95%: 1,07-1,27). Como previamente ya señalamos el estudio de Premalatha²⁰⁰ con 1262 pacientes diabéticos da idénticos resultados al nuestro. En dicho estudio tras ajustar por las variables edad, sexo, hábito tabáquico, IMC, índice cintura-

cadera, HTA, glucemia, colesterol, triglicéridos, HDL- colesterol, LDL- colesterol y creatinina y tras realizar un análisis de regresión múltiple se identificó la edad como el factor de riesgo más significativo de EAP. El OR de la edad tras ajustar por las variables previamente mencionadas es de 2,6; IC 95%: 1,5-4,3. Lo mismo sucede con el estudio de Vicente I.¹⁹⁰ con 213 pacientes, que encuentra a su vez, como la edad (OR: 1,15; IC 95%: 1,04- 1,27) y la duración de la diabetes (OR: 1,05; IC 95%: 1,01- 1,10) son las variables con efecto independiente. Hay que tener en cuenta que en los estudios de prevalencia incluye pacientes diabéticos, muchos de ellos, de larga evolución, y que como consecuencia de su enfermedad han modificado no solo sus hábitos de vida (tabaquismo, dieta) sino sus factores de riesgo asociados (HTA, hipercolesterolemia) modificados por tratamiento farmacológico. Es por ello, que la identificación más real de posibles factores de riesgos asociados a una enfermedad como es la arteriopatía periférica y la diabetes debía ser realizada con casos incidentes y no prevalentes. Los diferentes hallazgos de los diferentes autores previamente mencionados podrían estar justificados por esta variabilidad de los pacientes diabéticos incluidos en los diferentes estudios.

7.4. Aclaramiento de creatinina y diabetes

Los pacientes diabéticos desarrollan diferentes estadios de insuficiencia renal. El cálculo de la tasa de filtración glomerular o del aclaramiento de creatinina endógena son sugeridos para ser utilizados para la estimación de la función glomerular²³⁹.

Diferentes estudios epidemiológicos han definido un número de factores de riesgo predictores de eventos cardiovasculares, incluyendo hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus y fumar. La disfunción renal, sin embargo, solo recientemente ha sido incluida entre los predictores más fuertes de riesgo cardiovascular. El incremento en el riesgo está ya aparentemente en los estadios precoces de la disfunción renal borderline, como por ejemplo

porcentajes bajos de la excreción de albúmina (microalbuminuria) y una menor disminución de aclaramiento de creatinina²⁴⁰. En este estudio no disponemos de la presencia o no de albuminuria en los pacientes estudiados por lo que el único parámetro utilizado de la función renal ha sido la estimación de filtración de creatinina según la fórmula de Cockcroft-Gault¹¹⁹.

Es decir, una disminución de la función renal está asociada con un incremento en el riesgo cardiovascular, incluso modestas reducciones en la estimación del aclaramiento de creatinina (aproximadamente 60 mL/ minuto/ 1.73 m² o modestas elevaciones en la creatinina sérica (>1,4 mg/dL)²⁴¹. Nuestro estudio es consistente con estos hallazgos ya que muestra la correlación existente entre el descenso del aclaramiento de creatinina y el incremento de la severidad de la arteriopatía periférica. Dicho hallazgo ha sido también encontrado por Ann M. O' Hare donde un estudio representativo de la población general de los EEUU objetivó una clara asociación entre el ITB < 0,9 con insuficiencia renal medida por medio del aclaramiento de creatinina según la fórmula de Cockcroft-Gault. En dicho estudio se considera insuficiencia renal un aclaramiento de creatinina < 60 mL por minuto. Dicha asociación (OR: 2,5; 95% IC: 1,2- 5,1) se mantuvo después de controlar por edad, diabetes, HTA, enfermedad coronaria, ictus e hipercolesterolemia llegando a mencionar que debido a la alta prevalencia de EAP en pacientes con insuficiencia renal la detección de arteriopatía periférica debería ser práctica rutinaria en pacientes con insuficiencia renal²⁴². La asociación de cómo la insuficiencia renal acelera el proceso aterosclerótico en pacientes con diabetes tipo 2 ha sido señalado por algunos autores Ishimura E.²⁴³, quien examina como la insuficiencia renal afecta el espesor de la intima y de la media de las arterias carotídea y femoral en pacientes diabéticos tipo 2 y concluye que el descenso de la función renal acelera el proceso aterosclerótico en pacientes diabéticos tipo 2 y que la insuficiencia renal crónica es un factor independiente de riesgo para aterosclerosis carotídea de estos pacientes. Otros artículos llegan a señalar como la función renal es un predictor de mortalidad y fallo de los by-pass infrainguinales²⁴⁴. La asociación entre la EAP con

insuficiencia renal ha sido señalado por otras publicaciones (Rashid ST²⁴⁵) que llegan a recomendar como los cirujanos vasculares deberían incluir el aclaramiento de creatinina en la valoración prequirúrgica de sus pacientes. La recomendación de que la función renal debe ser cuidadosamente evaluada en pacientes con manifestaciones de arteriosclerosis extrarrenal es a su vez señalada por Baggio B²⁴⁶ en el estudio que evalúa la función renal en pacientes con EAP.

Los principales factores que influyen en los pacientes diabéticos el riesgo de desarrollar nefropatía diabética son un control de glucemia a largo plazo, factores genéticos (étnicos), edad y sexo²⁴⁷. Nuestro estudio es consistente con el hallazgo de mostrar como la edad es un claro predictor del aclaramiento de creatinina, así como con los años de evolución de la diabetes. La correlación entre la edad y el aclaramiento de creatinina ($r = -0,5$; $p < 0,001$) utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault en pacientes diabéticos tipo 2 tras ajustar por otras covariables, ha sido también señalada por Nguyen HT²⁴⁸. La relación inversa entre la probabilidad de insuficiencia renal e IMC podría ser explicado por el mayor número de nefronas que presumiblemente tiene un individuo de mayor masa corporal.

7.5. Concordancia entre la manifestación clínica de claudicación y presencia de arteriopatía.

Nuestro estudio pone claramente de manifiesto la relación entre claudicación y arteriopatía. Los ITB son estadísticamente inferiores en ambas extremidades en los pacientes que presentan claudicación en comparación con los que no la tienen. Las curvas ROC para predecir la presencia de claudicación con los ITB, ya sea del miembro inferior izquierdo o derecho, llegan al 84%, lo que quiere decir que en el 84% de los casos un individuo aleatoriamente elegido entre los que tienen claudicación da un resultado más anormal en la prueba que el sujeto aleatoriamente elegido de entre los sanos. La relación existente entre la

presencia de arteriopatía periférica y claudicación tiene el mismo mecanismo fisiopatológico que la presencia de ejercicio físico y angina, por lo que el hecho de que exista un alto nivel de concordancia entre ambas parece razonable. Diferentes autores señalan la correlación entre EAP y claudicación intermitente o la capacidad para caminar una distancia determinada sin síntomas²⁴⁹⁻²⁵². Se han elaborado cuestionarios que a partir de los síntomas clínicos tienen capacidad para determinar la presencia de EAP^{253, 254}.

La concordancia entre la presencia de claudicación y de arteriopatía severa (grados IIb o más) llega a ser substancial con índice de kappa de 0,79. Nuestro estudio también ha podido objetivar la elevada validez (sensibilidad, especificidad) y la elevada seguridad (VPP, VPN) de la claudicación para predecir la presencia de arteriopatía IIb o más llegándose a alcanzar una sensibilidad de 78,6% y especificidad de 97,8%, un VPP del 84,6% y un VPN de 96,8%. En los pacientes con arteriopatía periférica severa estudiados por nosotros, la claudicación llega a tener un Cp (+) de 36,1 que nos indica cuantas veces es más probable que la arteriopatía sea positiva en un paciente que tenga signos de claudicación en relación con uno que no los tenga. Si la arteriopatía es de grado I o más, el Cp(+) es de 5,67; 95% IC:1,4-23,4. Dicho hallazgo es consistente con lo publicado por Khan NA²⁵⁵ que objetiva que en pacientes asintomáticos el instrumento clínico más útil para el diagnóstico de EAP es la presencia de claudicación con un Cp (+) de 3,30, 95% IC: 2.30-4,80. Es por ello, que aunque el screening de EAP en población asintomática no es recomendable según las guías de la American²⁵⁶ y Canadian Task Force, pacientes con claudicación intermitente deben ser evaluados para determinar el grado de arteriopatía por medio del ITB (nivel de evidencia B)²⁵⁷ y en pacientes con claudicación intermitente con ITB normal se le debe hacer una estimación de dicho índice después de un test de ejercicio (nivel de evidencia B). Otras sociedades como la ADA recomiendan el screening anual de la arteriopatía periférica en pacientes diabéticos que incluyen la historia de claudicación y palpación de pulsos pedios. La American Academy of Family Physicians sigue

los mismos criterios que la American y Canadian Task Force. Algunas organizaciones como la AHA y la Society of International radiology soportan el uso del ITB en la evaluación de pacientes en los que se sospeche EAP.

7.6. Riesgo cardiovascular según diferentes modelos matemáticos.

Nuestro estudio pone de manifiesto el elevado riesgo de eventos coronarios que tienen los pacientes diabéticos, así como, la variabilidad de dicho riesgo dependiendo de los diferentes modelos matemáticos utilizados para medir dicho riesgo. Las puntuaciones más elevadas y por tanto los valores de riesgo más elevados corresponden al modelo UKPDS en el que objetivamos que el 49,4% tienen un riesgo elevado, seguido del modelo de Framingham con un 36,3% siendo el modelo matemático de DORICA el que menos riesgo coronario presenta. Las diferentes puntuaciones obtenidas según diferentes modelos son consistentes con trabajos similares donde muestran que la mayor puntuación se obtiene con el UKPDS. Hay que tener en cuenta que esta escala específica para pacientes diabéticos estudia las variables sexo, edad, etnia, años de duración de la diabetes mellitus, HbA1c, tabaquismo, PAS, presencia de fibrilación auricular, colesterol total y HDL- colesterol; y el resto de los modelos matemáticos utilizan menos variables y no tienen en cuenta la duración ni su grado de control metabólico. Como señala Rubén Hernández²⁵⁸ al calcular el riesgo cardiovascular en pacientes con DM tipo 2 deben tenerse en cuenta que el uso de escalas de población general o aquellas específicas para este tipo de pacientes pueden ofrecernos resultados sustancialmente diferentes. Dicha variabilidad entre los diferentes estimaciones de riesgo coronario en diabéticos ha sido también señalada por Jimeno Mollet²⁵⁹ que llega a recomendar una estrategia de utilización conjunta de valoración inicial con el Framingham y UKPDS y en caso de detectar un riesgo coronario alto

comprobarlo y ajustarlo con posterioridad con el método de REGICOR. Dicho estudio también señala que las mayores estimaciones del riesgo se tuvieron con el UKPDS. Nuestro estudio que ha estimado el riesgo teórico de presentar eventos coronarios y es consistente mostrando también la enorme variabilidad que existe entre la estimación de riesgo alto entre los diferentes modelos matemáticos. La mayor concordancia está entre el UKPDS y el Framingham (Índice de Kappa 0,53) y el Framingham y el REGICOR utilizando como punto de corte 10 o más (Índice de Kappa 0,54)

Otros autores indican que la escasa validez de los métodos clásicos de cálculo de riesgo coronario en el diabético son debidos a que no contemplan factores como los triglicéridos, la HVI, la proteína C reactiva y la microalbuminuria.²⁶⁰

El estudio de Cañón-Barroso²⁶¹ sobre validación de tres ecuaciones de riesgo coronario en población diabética concluye que las ecuaciones de Framingham- Wilson y Framingham-Anderson sobrestiman el riesgo coronario en diabéticos, mientras que la de Framingham-REGICOR lo infravalora. La utilidad de estas 3 ecuaciones es reducida en población diabética.

7.7. Validez de los diferentes modelos para predecir arteriopatía periférica.

Si utilizamos los modelos matemáticos de riesgo coronario para intentar predecir la presencia de arteriopatía periférica objetivamos que los modelos UKPDS y Framingham son los que mejor predicen la probabilidad de arteriopatía severa, llegando a alcanzar un área bajo la curva de 0,87 y 0,83 respectivamente. Dicho hallazgo sería consistente con lo encontrado por Jimeno²⁵⁹ si en vez de considerar la enfermedad coronaria como ellos han estudiado, lo que consideramos es la arteriopatía periférica. A su vez, objetivamos que la sensibilidad de un UKPDS y Framingham positivo para predecir arteriopatía periférica severa llega al 91,6% en

ambos casos, y la especificidad al 50,63% y 70,13% respectivamente. Estos hallazgos que correlacionan el riesgo coronario con la presencia de arteriopatía periférica son consistentes con lo encontrado por Ignacio Vicente²⁶² que objetiva que a medida que se incrementa el riesgo vascular bajo, intermedio, y alto se incrementa la prevalencia de un ITB patológico (< 0,9) a 2,6%, 8,7%, y 14,9% respectivamente. Otros trabajos mencionan también como el ITB se correlaciona con los factores de riesgo cardiovascular²⁶³. Nuestro estudio por tanto pone de manifiesto en relación a los diferentes modelos matemáticos que existen una gran variabilidad entre los mismos, para la cuantificación del riesgo cardiovascular y para estimar la probabilidad de arteriopatía periférica. El UKPDS y el Framingham son los que mejor predicen la probabilidad de dicha arteriopatía y es por ello que pueden ser utilizados como instrumentos no solo para predecir la probabilidad de riesgo coronario sino la probabilidad de arteriopatía periférica en los pacientes diabéticos.

8. CONCLUSIONES

1. Existe una alta prevalencia de factores de riesgo susceptibles de ser modificados: obesidad, sobrepeso, HTA, hipercolesterolemia y tabaquismo en este grupo de pacientes consistente con lo publicado en la literatura.
2. La mayoría de los pacientes tienen la HbA1c por debajo de valores normales.
3. Este estudio pone de manifiesto que menos de la mitad de los hipertensos e hipercolesterolémicos no eran conocidos, y la mitad de los pacientes tratados estaban mal controlados.
4. La prevalencia del grado IIa, IIb, III, IV (ITB < 0,9) del 29,2% es consistente con lo publicado en la literatura.
5. Las variables asociadas a arteriopatía grado IIb, III, IV en el análisis univariado son la edad, el ser exfumador, el número de cigarrillos al día, el nivel de creatinina y el ácido úrico.
6. Ajustando por IAM previo, edad, exfumador, HVI e IMC la variable con un efecto independiente para predecir la probabilidad de arteriopatía son: la edad (OR =1,15) y el ser exfumador (OR =3,86).
7. La mayoría de los pacientes tienen una buena función renal que se correlaciona exponencialmente con la edad y linealmente con el tiempo de evolución de la diabetes. Así mismo, existe correlación inversa entre el aclaramiento de creatinina y la presencia de arteriopatía.

8. Ajustando por: edad, IMC, colesterol total, TAS, HbA1c, tiempo de evolución de la DM, fumar o no en el momento actual y cociente de riesgo las variables que modifican significativamente el aclaramiento de creatinina son la edad, IMC, años de evolución de la enfermedad y el ser fumador actual.
9. Los índice tobillo/brazo se correlacionan claramente con la presencia de claudicación referida por el paciente
10. La concordancia entre los diferentes grados de arteriopatía medida por doppler y la presencia de claudicación es sustancial cuando se considera el grado IIb, III, IV.
11. La sensibilidad de la claudicación para predecir arteriopatía y el cociente de probabilidad positivo se incrementan a medida que aumenta la severidad de la arteriopatía.
12. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan un riesgo elevado de evento coronario según el modelo UKPDS, dicha prevalencia es inferior con el resto de los diferentes modelos
13. Existe una gran variabilidad entre los diferentes modelos matemáticos no solo para predecir riesgo cardiovascular sino para predecir la arteriopatía periférica.
14. El modelo matemático que mejor predice la presencia de arteriopatía periférica es el UKPDS seguido del Framingham.

9. ANEXO

Anexo 1: Hoja de registro de datos

IDENTIFICACIÓN

- Nombre y apellidos:
- N° historia:
- Sexo:
 - Hombre
 - Mujer
- Peso:
- Talla:

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y/O PATOLOGIA ASOCIADA:

- HTA
- Cardiopatía isquémica
 - Infarto de miocardio
 - Angor
- Hipercolesterolemia
- Fumador actual → ¿cuánto?
- Ex – fumador
- Acvs previos

DIABETES

- Año de diagnóstico de diabetes:
 - Tratamiento de diabetes:
 - Insulina
 - Tipo
 - Antidiabéticos orales:
 - Tipo
 - fondo de ojo patológico
 - si
 - no
- dosis:
- dosis:

DATOS ANALITICOS / TA

- valor de las 3 ultimas cifras de Hb glicosilada:
 - .
 - .
 - .
- valor de las 3 ultimas cifras de glucemia plasmática:
 - .
 - .
 - .

- valor de las 3 ultimas cifras de TAS/TAD:
 - .
 - .
 - .
- valor de las 3 ultimas cifras de colesterol total, LDL, HDL
 - LDL: HDL:
 - LDL: HDL:
 - LDL: HDL:
- valor de las 3 ultimas cifras de creatinina y ácido úrico:
 - creat. Ac. Úrico:
 - creat. Ac. Úrico:
 - creat. Ac. Úrico:

ECG:

EXPLORACIÓN:

| <i>Fecha:</i> | <i>Miembro derecho</i> | <i>Miembro izquierdo</i> |
|-----------------------|------------------------|--------------------------|
| TAS | | |
| Pulso pedial o tibial | | |
| Indice tobillo/ brazo | | |

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Olson KW, Treat-Jacobson D. Symptoms of peripheral arterial disease: a critical review. *J Vasc Nurs.* 2004 Sep; 22 (3): 72-77.
2. Dillavou E, Kahn MB. Peripheral vascular disease. Diagnosing and treating the 3 most common peripheral vasculopathies. *Geriatrics.* 2003 Feb; 58 (2): 37-42; quiz 43.
3. Schainfeld RM. Management of peripheral arterial disease and intermittent claudication. *J Am Board Fam Pract.* 2001 Nov-Dec; 14 (6): 443-450.
4. Hilleman DE. Management of peripheral arterial disease. *Am J Health Syst Pharm.* 1998 Oct 1; 55 (19 Suppl 1): S21-27.
5. Comerota AJ. The case for early detection and integrated intervention in patients with peripheral arterial disease and intermittent claudication. *J Endovasc Ther.* 2003 Jun; 10 (3): 601-613.
6. Weiner SD, Reis ED, Kerstein MD. Peripheral arterial disease. Medical management in primary care practice. *Geriatrics.* 2001 Apr; 56 (4): 20-22, 25-26, 29-30.
7. Villa R, Rodrigo JA. Arteriopatía periférica. En: Arturo Louro. *Guías para la consulta de atención primaria.* 1ª edición. A Coruña, 2003. p.47-54.
8. Regensteiner JG, Hiatt WR. Treatment of peripheral arterial disease. *Clin Cornerstone.* 2002; 4 (5): 26-40.
9. Diehm C, Kareem S, Lawall H. Epidemiology of peripheral arterial disease. *Vasa.* 2004 Nov; 33 (4): 183-189.
10. Hiatt WR. Preventing atherothrombotic events in peripheral arterial disease: the use of antiplatelet therapy. *J Intern Med.* 2002 Mar; 251 (3): 193-206.
11. Muhs BE, Gagne P, Sheehan P. Peripheral arterial disease: clinical assessment and indications for revascularization in the patient with diabetes. *Curr Diab Rep.* 2005 Feb; 5 (1): 24-29.
12. Criqui MH. Peripheral arterial disease – epidemiological aspects. *Vasc Med.* 2001; 6 (3 Suppl): 3-7.
13. Higgins JP, Higgins JA. Peripheral arterial disease – Part I: Diagnosis, epidemiology and risk factors. *J Okla State Med Assoc.* 2002 Dec; 95 (12): 765-769; quiz 770-771.
14. Eberhardt RT, Coffman JD. Cardiovascular morbidity and mortality in peripheral arterial disease. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2004 Sep; 4 (3): 209-217.
15. Aronow WS. Management of peripheral arterial disease of de lower extremities in elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004 Feb; 59 (2): 172-177.
16. Newman AB. Peripheral arterial disease: insights from population studies of older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2000 Sep; 48 (9): 1157-1162.

17. Levy PJ. Epidemiology and pathophysiology of peripheral arterial disease. *Clin Cornerstone*. 2002; 4 (5): 1-15.
18. Dunbar RL, Mohler ER 3rd. The unsung perils of peripheral arterial disease: a malady in search of a patient. *Prev Cardiol*. 2005 Spring; 8 (2): 108-113; quiz 114-115
19. Clement DL, De Buyzere ML, Duprez DA. Hypertension in peripheral arterial disease. *Curr Pharm Des*. 2004; 10 (29): 3615-3620.
20. Antignani PL. Treatment of chronic peripheral arterial disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2003 Jun; 1 (2): 205-216.
21. Belch JJ. Metabolic, endocrine and haemodynamic risk factors in the patient with peripheral arterial disease. *Diabetes Obes Metab*. 2002 Mar; 4 Suppl 2: s7-13.
22. Novo S. Classification, epidemiology, risk factors, and natural history of peripheral arterial disease. *Diabetes Obes Metab*. 2002 Mar; 4 Suppl 2: s1-6.
23. McDermott MM. Peripheral arterial disease: epidemiology and drug therapy. *Am J Geriatr Cardiol*. 2002 Jul-Aug; 11 (4): 258-266.
24. Makin A, Lip GY, Silverman S, Beevers DG. Peripheral vascular disease and hypertension: a forgotten association? *J Hum Hypertens*. 2001 Jul; 15 (7): 447- 454.
25. Schmieder FA, Comerota AJ. Intermittent claudication: magnitude of problem, patient evaluation, and therapeutic strategies. *Am J Cardiol*. 2001 Jun 28; 87 (12A): 3D-13D.
26. Bashir R, Cooper CJ. Evaluation and medical treatment of peripheral arterial disease. *Curr Opin Cardiol*. 2003 Nov; 18 (6): 436- 443.
27. Curci JA, Sanchez LA. Medical treatment of peripheral arterial disease. *Curr Opin Cardiol*. 2003 Nov; 18 (6): 425- 430.
28. Halperin JL. Evaluation of patients with peripheral vascular disease. *Thromb Res*. 2002 Jun; 106 (6): V303- 311
29. Norman PE, Eikelboom JW, Hankey GJ. Peripheral arterial disease: prognostic significance and prevention of atherothrombotic complications. *Med J Aust*. 2004 Aug 2; 181 (3): 150-154.
30. Higgins JP, Higgins JA. Epidemiology of peripheral arterial disease in women. *J Epidemiol*. 2003 Jan; 13 (1): 1-14
31. Cimminiello C. PAD. Epidemiology and pathophysiology. *Thromb Res*. 2002 Jun 1; 106 (6): V295- 301.
32. Nguyen L, Liles DR, Lin PH, Bush RL. Hormone replacement therapy and peripheral vascular disease in women. *Vasc Endovascular Surg*. 2004 Nov-Dec; 38 (6): 547- 556.

33. Hittel N, Donnelly R. Treating peripheral arterial disease in patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2002 Mar; 4 Suppl 2: s26- 31.
34. Lange S, Diehm C, Darius H, Haberl R, Allenberg JR, Pittrow D, Schuster A, von Stritzky B, Tepohl G, Trampisch HJ. High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004 Nov; 112 (10): 566- 573.
35. Birrer M. Macroangiopathy in diabetes mellitus. *Vasa*. 2001 Jul; 30 (3): 168-174.
36. Ibanez Brillas M, Barutell Rubio L, Jaunsolo Barrenechea MA. Manejo en atención primaria de la vasculopatía diabética: diagnóstico y control. *Aten Primaria*. 2004 Mar 31; 33 (5): 267-276.
37. Vinik AI, Vinik E. Prevention of the complications of diabetes. *Am J Manag Care*. 2003 Mar; 9 (3 Suppl): s63-80; quiz s81-84.
38. Vinik A, Flemmer M. Diabetes and macrovascular disease. *J Diabetes Complications*. 2002 May- Jun; 16 (3): 235-245.
39. Vayssairat M, Le Devehat C. Critical analysis of vascular explorations in diabetic complications. *J Mal Vasc*. 2001 Apr; 26 (2): 122-125.
40. Guilmot JL, Diot E, Boissier C. Diabetic arteriopathy. Microcirculation, an inevitable therapeutic objective. *J Mal Vasc*. 2001 Apr; 26 (2): 135-141.
41. Tsuji M, Ishii J. Atherosclerosis and metabolic disease. *Rinsho Byori*. 2004 Feb; 52(2):126-135.
42. Le Goff W, Guerin M, Chapman MJ. Pharmacological modulation of cholesteryl ester transfer protein, a new therapeutic target in atherogenic dyslipidemia. *Pharmacol Ther*. 2004 Jan; 101(1):17-38.
43. Lu JT, Creager MA. The relationship of cigarette smoking to peripheral arterial disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2004 Fall; 5 (4): 189-193.
44. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Kuiken BW, Boiten J, Moll FL, Buller HR, Prins MH. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2004 Dec; 40(6): 1158-1165.
45. Bradberry JC. Peripheral arterial disease: pathophysiology, risk factors, and role of antithrombotic therapy. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)*. 2004 Mar-Apr; 44 (2 Suppl 1): S 37-44; quiz S 44-45.
46. Treat-Jacobson D, Walsh ME. Treating patients with peripheral arterial disease and claudication. *J Vasc Nurs*. 2003 Mar; 21 (1): 5-14; quiz 15-16.
47. Regensteiner JG. Exercise rehabilitation for the patient with intermittent claudication: a highly effective yet underutilized treatment. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. 2004 Sep; 4 (3): 233-239.

48. Marchand G. Epidemiology of and risk factors for lower limb arteriopathy obliterans. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2001 Mar; 50 (2): 119-127.
49. Gibbons G, Locke MD y C, DPM. Arteriopatía periférica. En: American Diabetes Association. *Tratamiento de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones*. 4ª edición. Barcelona; 2005. p. 369-374.
50. Palmer-Kazen U, Wahlberg E. Arteriogenesis in peripheral arterial disease. *Endothelium*. 2003; 10 (4-5): 225-232.
51. Novo S, Coppola G, Milio G. Critical limb ischemia: definition and natural history. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. 2004 Sep; 4 (3): 219-225.
52. Bismuth J, Kofoed SC, Sillensen HH. Cholesterol reduction in patients with lower limb atherosclerotic disease. *Dan Med Bull*. 2002 Feb; 49 (1): 61-64.
53. Aboyans V, Lacroix P, Ferrieres J, Laskar M. Ankle-brachial index: an essential component for the screening, diagnosis and management of peripheral arterial disease. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004 Feb; 97 (2): 132-138.
54. Holland T. Utilizing the ankle brachial index in clinical practice. *Ostomy Wound Manage*. 2002 Jan; 48 (1): 38-40, 43-46, 48-49.
55. Baumgartner I., Schainfeld R, Graziani L. Management of peripheral vascular disease. *Annu Rev Med*. 2005; 56: 249-272
56. Khan S, Cleanthis M, Smout J, Flather M, Stansby G. Life-style modification in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005 Jan; 29 (1): 2-9.
57. Shammas NW, Dippel EJ. Evidence-based management of peripheral vascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2005 Sep; 7 (5): 358-363.
58. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002 May 15; 287 (19): 2570-2581. Comment in *JAMA*. 2002 Aug; 288 (8): 955; author reply 955.
59. Hirsch AT, M Reich L. Intermittent Claudication. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2001 Jun; 3 (3): 167-180.
60. Kugler CF, Rudofsky G. The challenges of treating peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2003 May; 8 (2): 109- 114.
61. Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, Lip GY, Tangelder M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep; 126 (3 Suppl): 609S-626S.
62. Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Liapis CD, Mikhailidis DP. Peripheral arterial disease: a missed opportunity to administer statins so as to reduce cardiac morbidity and mortality. *Curr Med Chem*. 2005; 12 (4): 443-452.

63. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet* 2001 Oct 13; 358 (9289): 1257-64. Comment in *Lancet*. 2002 Mar 23; 359 (9311): 1070.
64. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 2002 Jun; 55 (6): 657-670
65. Schernthaner G. Progress in the prevention of type 2 diabetes. *Wien Klin Wochenschr*. 2003 Nov 28; 115 (21-22):745-757.
66. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med*. 2003 Dec 8; 115 Suppl 8A:37S-41S.
67. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006 Jan;29 Suppl 1:S43-48
68. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26 Suppl 1:S5-20.
69. Mendola J, Mediavilla Bravo J. Principales estudios de intervención (ensayos clínicos) en la diabetes tipo 2: implicaciones en atención primaria. *Aten Primaria*. 2001 Oct 31; 28 (7): 478-483.
70. Zeman M, Zak A. Contemporary prospects of prevention of type 2 diabetes mellitus. *Cas Lek Cesk*. 2005; 144 (3): 147-151
71. Robertshaw HJ, McAnulty GR, Hall GH. Strategies for managing the diabetic patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2004 Dec; 18 (4): 631-664
72. Lameire N, Stevens P, Raptis S, Thomas S, Schernthaner G. Individualized risk management in diabetics: how to implement best practice guidelines--design and concept of the IRIDIEM studies. *Kidney Blood Press Res*. 2004; 27 (3): 127-133. Epub 2004 Apr
73. Lamendola C. Early and more vigorous detection of diabetes. *J Cardiovasc Nurs*. 2003 Apr-Jun; 18 (2): 103-107.
74. Skyler JS, Oddo C. Diabetes trends in the USA. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002 Sep-Oct; 18 Suppl 3: S21-26.
75. Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Puesta al día: Diabetes y enfermedades cardiovasculares (I). Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 525-527
76. Stadler M, Prager R. Type 2 diabetes mellitus—screening and prevention. *Acta Med Austriaca*. 2004; 31 (5): 158-159.
77. Holt RI. Br J Diagnosis, epidemiology and pathogenesis of diabetes mellitus: an update for psychiatrists. *Psychiatry Suppl*. 2004 Apr; 47: S55-63.
78. Pit'hova P, Charvat J, Kvapil M. Diabetes mellitus in the elderly. *Vnitr Lek*. 2001 Jul; 47 (7): 465-469.

79. Zimmet P. Epidemiology of diabetes mellitus and associated cardiovascular risk factors: focus on human immunodeficiency virus and psychiatric disorders. *Am J Med.* 2005 Apr; 118 Suppl 2: 3s-8s
80. Piechota G, Malkiewicz J, Karwat ID. Type-2 diabetes mellitus as a cause of disability. *Przegl Epidemiol.* 2004; 58 (4): 677-682.
81. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003 Jan-Feb; 19 (1): 3-7.
82. Jervell J. Diabetes in international perspective. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2000 Sep 20; 120 (22): 2686-2689.
83. Schaper NC, Nabuurs- Fransen MH, Huijberts MS. Peripheral vascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2000 Sep-Oct; 16 Suppl 1: s11-15.
84. Semergen. Grupo de trabajo de Semergen. Factores de Riesgo Cardiovascular. [Internet]. Documentos clínicos Semergen Mayo 2005, 5-69. [acceso 4 de mayo del 2006] Disponible en http://www.semergen.es/semergen2/microsites/semergendoc/factores_cardiov/diabetes.pdf
85. Watkins LO. Epidemiology and burden of cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 2004 Jun; 27(6 Suppl 3):III2-6
86. Stolar MW. Atherosclerosis in diabetes: the role of hyperinsulinemia. *Metabolism* 1988 Feb; 38 (suppl. 1): 1-9.
87. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
88. Mooradian AD. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: current management guidelines. *Arch Intern Med.* 2003 Jan 13; 163(1):33-40.
89. 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: 2486-2497.
90. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1146.
91. O' Keefe JH Jr, Miles JM, Harris WH, Moe RM, McCallister BD. Improving the adverse cardiovascular prognosis of type 2 diabetes. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 171-180.
92. Stern MP. Glycemia and cardiovascular risk. *Diabetes Care* 1997; 20: 1501-1502.
93. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB Sr, Wilson PW; Framingham Heart Study. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care.* 2004 Mar; 27(3):704-708.

94. Hinojosa MC, González E, Hinojosa J, Fernández I, Zurro J. Prevalencia de los factores de riesgo y de otras enfermedades en el paciente diabético hospitalizado. *Endocrinol Nutr* 2002; 49: 136-139.
95. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 23-28.
96. Marín A, Barcena M, Fustero MV, Tisaire J, Cucalón JM, González JS, Bueno J, Pintado H, Compaired V, Martín A, Sol JM, Hernández F, Amores M, Hernández G. Risk factors for cardiovascular and ischaemic heart disease in a Mediterranean Country: preliminary report of the Zaragoza Study (ZACARIS-I). *Clin Drug Invest* 2002; 22:241-251.
97. Giles TD, Sander GE. Diabetes mellitus and heart failure: basic mechanisms, clinical features, and therapeutic considerations. *Cardiol Clin*. 2004 Nov; 22 (4): 553-568.
98. Sheard NF. Moderate changes in weight and physical activity can prevent or delay the development of type 2 diabetes mellitus in susceptible individuals. *Nutr Rev*. 2003 Feb; 61 (2): 76-79.
99. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121: 293-298.
100. Clemens A, Siegel E, Gallwitz B. Global risk management in type 2 diabetes: blood glucose, blood pressure, and lipids--update on the background of the current guidelines. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004 Oct; 112 (9): 493-503.
101. Bestermann W, Houston MC, Basile J, Egan B, Ferrario CM, Lackland D, Hawkins RG, Reed J, Rogers P, Wise D, Moore MA. Addressing the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome in the southeastern United States, part II: treatment recommendations for management of the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*. 2005 Jun; 329(6):292-305.
102. Voller H, Schmailzl KJ, Bjarnason-Wehrens B. Obesity and cardiovascular diseases--theoretical background and therapeutic consequences. *Z Kardiol*. 2004 Jul; 93 (7):503-513
103. Bhargava A. A longitudinal analysis of the risk factors for diabetes and coronary heart disease in the Framingham Offspring Study. *Popul Health Metr*. 2003 Apr 14; 1(1):3.
104. Scott M. Grundy, MD, PhD; Richard Pasternak, MD; Philip Greenland, MD; Sidney Smith, Jr, MD; Valentin Fuster, MD, PhD. Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999;100:1481-1492
105. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J*. 1985 Nov; 110(5):1100-1107.
106. Rorive M, Letiexhe MR, Scheen AJ, Ziegler O. Obesity and type 2 diabetes. *Rev Med Liege*. 2005 May-Jun; 60(5-6):374-382

107. Kempler P. Learning from large cardiovascular clinical trials: classical cardiovascular risk factors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005 Jun; 68 Suppl1:S43-47.
108. Sahay BK, Sahay RK Hypertension in diabetes. *J Indian Med Assoc.* 2003 Jan; 101(1):12, 14-15, 44.
109. World Healthy Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
110. Leone A. Relationship between cigarette smoking and other coronary risk factors in atherosclerosis: risk of cardiovascular disease and preventive measures. *Curr Pharm Des.* 2003; 9(29):2417-2423.
111. 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 European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
112. Anderson KM, Wilson PDW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-362.
113. Wilson PDW, D' Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
114. The Framingham Heart Study. A general cardiovascular risk profile. *Am J Cardiol* 1976; 38: 46-51
115. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: The Whitehall Study. *Br Med J* 1983; 287: 867-870.
116. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. (Position Statement). *Diabetes Care* 2005; 28 (suppl.1): S4-S36.
117. Semchenko A, Seim HC, Pi-Sunyer FX. Management of Obesity. *Am Fam Phys* 1999; (monographs nº 2). [Internet]. [fecha de consulta 16.5.2006]. Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/monograph/199902/>
118. Diagnóstico electrocardiográfico de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) [Internet] Medical criteria. Com; Enero 2006, modificado 25/5/2006 [acceso el 30 de mayo del 2006]. Disponible en: http://www.medicalcriteria.com/es/criterios/car_hvi_es.htm
119. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16 (1): 31-41.
120. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JNC 7- Complete Version. *Hypertension.* 2003; 42:1206-1252.

121. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2427
122. Lago F. Dislipemias. [Internet]. *Guías Clínicas Fisterra* 2004; 4 (42). [acceso el 15 de abril del 2006] Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/dislipemia.asp>
123. Altman D.G., Bland J.M. *Statistics Notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity.* *BMJ* 1994; 308: 1552.
124. Altman D.G., Bland J.M. *Statistics Notes: Diagnostic tests 2: predictive values.* *BMJ* 1994; 309: 102.
125. Dujardin B, Van der Ende J, Van Gompel A, Unger JP, Van der Stuyft P. Likelihood ratios: a real improvement for clinical decision making? *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 29-36.
126. Gil V.F., Belda J., Orozco D., Merino J. Aplicación de la investigación clínica en el proceso diagnóstico en atención primaria. En: *Investigación y práctica clínica. Módulo 2.* Madrid: Instituto de comunicación científica. 1999; 26: 51-70.
127. Burgueño MJ, García Bastos JL, González Buitrago JM. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 661-670.
128. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristics (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39: 561-577.
129. Altman D.G., Bland J.M. *Statistics Notes: Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots.* *BMJ* 1994; 309: 188.
130. López de Ullibarri Galparsoro I, Pita Fernández S. Curvas ROC. *Cad Aten Primaria* 1998; 5(4): 229-235.
131. Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica.* 2ª ed Barcelona: Harcourt; 2000.
132. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical epidemiology: the essentials.* 3ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996
133. Cabello López JB, Pozo Rodríguez F. Estudios de evaluación de las pruebas diagnósticas en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 507-519.
134. Greenhalgh T. How to read a paper: papers that report diagnostic or screening tests. *BMJ* 1997; 315: 540-543.
135. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1997, 33:159-174
136. Fundación Española de Arteriosclerosis y Sociedad Española de Arteriosclerosis. Proyecto CIRCE. Multicalculadora de RCV (SCORE, Framingham, Regicor y Dorica)[Internet] [Fecha de acceso el 5 de febrero del 2006]. Disponible en: http://www.fundacioninfosalud.org/cardio/cv_scalas.htm

137. The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism. Diabetes Trials Unit. UKPDS risk engine. Version 2.0. [Internet]. University of Oxford, última modificación 6/3/06. [Fecha de acceso 15 de mayo del 2006] Disponible en: <http://www.dtu.ox.ac.uk/index.html?maindoc=/RiskEngine/>
138. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)*. 2001 Dec; 101(6):671-679. Erratum in: *Clin Sci (Lond)* 2002 Jun; 102(6):679. Comment in: *Clin Sci (Lond)*. 2001 Dec; 101(6):681-682. *Clin Sci (Lond)*. 2002 Aug; 103(2):217-219; author reply 219.
139. Richard J. Stevens, PHD, Ruth L. Coleman, BSC, Amanda I. Adler, FRCP, Irene M. Stratton, MSC, David R. Matthews, FRCP and Rury R. Holman, FRCP. Risk Factors for Myocardial Infarction Case Fatality and Stroke Case Fatality in Type 2 Diabetes. *UKPDS 66 Diabetes Care* 27:201-207, 2004
140. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, Matthews DR, Stratton IM, Holman RR; UK Prospective Diabetes Study (UKDPS) Group. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004 Oct; 47(10):1747-1759. Epub 2004 Oct 27.
141. 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: 365-370.
142. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000; 84: 238-244.
143. Villar-Álvarez F, Maiques-Galán A, Brotons-Cuixart C, Torcal-Laguna J, Banegas-Banegas JR, Lorenzo-Piqueres A, Navarro-Pérez J, Orozco-Beltrán D, Llor-Vila C, Lobos-Bejarano JM, Gil-Guillén VF y Ortega Sánchez-Pinilla R. Actividades preventivas cardiovasculares en atención primaria. *Aten Primaria* 2005;36(Supl 2):11-26
144. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun; 24(11):987-1003
145. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, Ramos R, Sala J, Masia R, Rohlf's I, Elosua R, Kannel WB. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003 Mar;56(3):253-261
146. Aranceta J, Perez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, Monereo S, Millan J; Grupo Colaborativo para el estudio DORICA fase 2. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. *Med Clin (Barc)*. 2004 Nov 20; 123(18):686-91. Erratum in: *Med Clin (Barc)*. 2004 Dec 4; 123(20):30.

147. Marrugat J, Elosua R, Marti H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol*. 2002 Apr; 55(4):337-346.
148. Instituto Galego de Estadística. [Internet] Santiago de Compostela. IGE. [Fecha de acceso 5 de mayo del 2006]. Disponible en <http://www.ige.eu/ga/demograficas/Padron/indicepadron.htm>
149. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 1966- [fecha de acceso 2005- 2006]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>
150. The Cochrane Database [base de datos en Internet]. Oxford: Update Software Ltd; 1998- [fecha de consulta 24 mayo 2006]. Disponible en: <http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp>
151. Science Citation Index Expanded [base de datos en Internet]. Philadelphia: ISI [Fecha de consulta 2006]. Disponible en <http://go5.isiknowledge.com/portal.cgi?DestApp=WOS&Func=Frame>
152. Valerio L, Milozzi J, Figueredo A, Reina MD, Martinez-Cuevas O, Perez-Quilez O. Prevalencia de diabetes mellitus en inmigrantes indioasiáticos jóvenes en Santa Coloma de Gramenet, España. *Med Clin (Barc)*. 2006 Jan 21; 126(2):53-56.
153. Arrieta FJ, Calvo MJ, Perez A, Saavedra P, Cordobes FJ, Cabral R, Arrieta JJ, Rovira A. Prevalencia y consumo de medicación antidiabética en la Comunidad de Madrid (1996-2002). *Rev Clin Esp*. 2006 Mar; 206(3):117-121.
154. Mata-Cases M, Fernandez-Bertolin E, Cos-Claramunt X, Garcia-Duran M, Mateu-Gelabert T, Pareja-Rossell C, Pujol-Ribera E. Incidencia de diabetes tipo 2 y análisis del proceso diagnóstico en un centro de atención primaria durante la década de los noventa. *Gac Sanit*. 2006 Mar-Apr; 20(2):124-131.
155. Arteagoitia JM, Larranaga MI, Rodriguez JL, Fernandez I, Pinies JA. Incidence, prevalence and coronary heart disease risk level in known Type 2 diabetes: a sentinel practice network study in the Basque Country, Spain. *Diabetologia*. 2003 Jul; 46(7):899-909. Epub 2003 Jun 27.
156. Cos FX, Cano JF, Mata M, Berenguer M, Birulés M, Bundo M, et al. Improvement in quality of diabetes care in primary health care centres: a seven years experience. Proceedings of the 38 th annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Budapest, 1-5 de septiembre de 2002. European Association for the Study of Diabetes. 2002.
157. Zafra Mezcua JA, Mendez Segovia JC, Novalbos Ruiz JP, Costa Alonso MJ, Failde Martinez I. Complicaciones crónicas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en un centro de salud. *Aten Primaria*. 2000 May 15; 25 (8): 529-535.
158. Cabrera de Leon A, Rodriguez-Perez MC, Del Castillo-Rodriguez JC, Brito-Diaz B, Perez-Mendez LI, Muros de Fuentes M, Almeida-Gonzalez D, Batista-Medina M, Aguirre-Jaime A. Estimación del riesgo coronario en la población de Canarias aplicando la ecuación de Framingham. *Med Clin (Barc)*. 2006 Apr 15; 126(14):521-526.

159. Botas Cervero P, Delgado Alvarez E, Castano Fernandez G, Diaz de Grenu C, Prieto Santiago J, Diaz Cadorniga FJ. Prevalencia de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa en población entre 30 y 75 años en Asturias, España. *Rev Clin Esp* . 2002 Aug ; 202 (8). 421-429.
160. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999 Jan; 43(1):33-40
161. Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sanchez-Oriz E, Salvador-Olivan JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care*. 1997 Apr; 20(4):534-536.
162. Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM y Vázquez JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). *Med Clin (Barc)*. 1993 Nov 13; 101 (16): 609-612.
163. Feig DS, Palda VA, Lipscombe L; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Screening for type 2 diabetes mellitus to prevent vascular complications: updated recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 2005 Jan 18; 172(2):177-180.
164. Aranceta J, Perez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, Tur Mari J, Mataix Verdu J, Llopis Gonzalez J, Tojo R, Foz Sala M; Grupo colaborativo para el Estudio de la Obesidad en España. Prevalencia de obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000 study. *Med Clin (Barc)*. 2003 May 3;120(16):608-612.
165. Lopez-Garcia E, Banegas Banegas JR, Gutierrez-Fisac JL, Perez-Regadera AG, Ganan LD, Rodriguez-Artalejo F. Relation between body weight and health-related quality of life among the elderly in Spain. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003 Jun; 27(6):701-709.
166. Villarino Rodriguez A, Garcia-Linares Mdel C, Garcia-Arias MT, Garcia-Fernandez M del C. Valoración antropométrica e ingesta de vitaminas de un grupo de ancianos institucionalizados de la provincial de León (España). *Nutr Hosp*. 2002 Nov-Dec;17(6):290-295.
167. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998 Apr; 21(4):518-524.
168. Geiss LS, Pan L, Cadwell B, Gregg EW, Benjamin SM, Engelgau MM. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997-2003. *Am J Prev Med*. 2006 May;30(5):371-377.
169. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA*. 2001 Sep 12;286(10):1195-2000.
170. Vinicor F. The public health burden of diabetes and the reality of limits. *Diabetes Care*. 1998 Dec;21 Suppl 3:C15-18.

171. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Brown TJ, Schmid CH, Lau J Intervenciones de pérdida de peso no farmacológicas a largo plazo para adultos con diabetes tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
172. Andrade JL, Schlaad SW, Koury Junior A, Van Bellen B. Prevalence of lower limb occlusive vascular disease in outclinic diabetic patients. *Int Angiol.* 2004 Jun;23(2):134-138.
173. Bundó M, Auba J, Valles R, Torner O, Perez AM, Massons J. Arteriopatía periférica en la diabetes mellitus tipo 2. *Aten Primaria.* 1998 Jun 15;22(1):5-11.
174. Jbour AS, Jarrah NS, Radaideh AM, Shegem NS, Bader IM, Batieha AM, Ajlouni KM. Prevalence and predictors of diabetic foot síndrome in type 2 diabetes mellitus in Jordan. *Saudi Med J.* 2003 Jul; 24 (7): 761-764.
175. Smith WC, Lee AJ, Crombie IK, Tunstall-Pedoe H. Control of blood pressure in Scotland: the rule of halves. *BMJ* 1990; 300 (6730): 981-983.
176. de la Calle H, Costa A, Diez-Espino J, Franch J, Goday A. Evaluación del cumplimiento de los objetivos de control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2. Estudio TranSTAR. The TranSTAR study. *Med Clin (Barc).* 2003 Apr 5; 120 (12):446-450.
177. Rodríguez Padial L, Maicas Bellido C, Alcalá López J, Velázquez Martín M, Gil Polo B. Escasa aplicación de las medidas de prevención en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad arterial coronaria en España. Estudio DIETRIC. *Rev Clin Esp.* 2005 Jan; 205 (1): 14-18.
178. Perez-Maraver M, Carrera Santaliestra MJ, Vinzia Uriach G, Micalo Duran T, Gomez Arnaiz N, Sahun de la Vega M, Soler Ramon J, Montanya Mias E. Nefropatía diabética inicial y enfermedad cardiovascular en una población mediterránea: factores de riesgo y grado de tratamiento. *Rev Clin Esp.* 2004 May; 204 (5): 255-259.
179. Charpentier G, Genes N, Vaur L, Amar J, Clerson P, Cambou JP, Gueret P; ESPOIR Diabetes Study Investigators. Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: a nationwide French survey. *Diabetes Metab.* 2003 Apr; 29 (2 Pt 1): 152-158.
180. Van der Horst-Schrivers AN, Ubink-Veltmaat LJ, van der Horst IC, Bilo HJ, Lambert J. Relatively poor regulation of blood pressure in patients with type-2 diabetes mellitus in the primary care setting and specialists' practice in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2004 Mar 20; 148 (12): 570-574.
181. Godley PJ, Maue SK, Farrelly EW, Frech F. The need for improved medical management of patients with concomitant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care.* 2005 Apr; 11 (4): 206- 210

182. Leng GC, Price JF, Jepson RG Hipolipemiantes para la aterosclerosis de miembros inferiores (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
183. Rodríguez Pago C., Vila Corcoles A. Validez de los métodos diagnósticos para la detección de vasculopatía periférica en diabéticos tipo 2. Medifam 2001
184. Ministerio de Sanidad y Consumo. Notas de Prensa. Radiografía del tabaquismo en España [Internet]. Madrid: MSC [Fecha de acceso 7 de julio del 2006] Disponible en: www.msc.es/gabinetePrensa/notaprensa/desarrollonotaprensa.jsp?id=29.
185. Critchley J, Capewell S Abandono del hábito de fumar para la prevención secundaria de la cardiopatía coronaria (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
186. Bundo Vidiella M, Mundet Tuduri X, Rodríguez Alvarez JL, Trilla Soler M. Macroangiopatía en 297 pacientes diabéticos tipo II: prevalencia y factores de riesgo.. Aten Primaria 1989 May; 6 Spec No: 32-36.
187. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, Santos KG, Crispim D, Roisenberg I, Lisboa HR, Tres GS, Tschiedel B, Gross JL. Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus. Rev Assoc Med Bras. 2004 Jul-Sep; 50(3):263-267. Epub 2004 Oct 21.
188. Weerasuriya N, Siribaddana S, Dissanayake A, Subasinghe Z, Wariyapola D, Fernando DJS. Long-term complications in newly diagnosed Sri Lankan patients with type 2 diabetes mellitus. Q J Med 1998; 91:439-443. Received 16 February 1998 and in revised form 16 March 1998.
189. Wolffenbittel BH, Sels JP, Verhoeven S, Nieuwshuijzen Kruseman AC. Regulation of diabetes and late complications in the ambulatory treatment of patients with Type II diabetes mellitus. Ned Tijdschr Geneesk. 1991 Dec 14; 135 (50): 2387-2391.
190. Vicente I, Lahoz C, Taboada M, Laguna F, Garcia-Iglesias F, Mostaza Prieto JM. Índice tobillo-brazo en pacientes con diabetes mellitus: prevalencia y factores de riesgo. Rev Clin Esp. 2006 May; 206 (5): 225-229.
191. 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;22:391-398.
192. Fowkes FG. The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. Int J Epidemiol 1988;17: 248-254.
193. Feigelson HS, Criqui MH, Fronck A, Langer RD, Molgaard CA. Screening for peripheral arterial disease: the sensitivity, specificity, and predictive value of noninvasive tests in a defined population. Am J Epidemiol 1994;140:526-34.

194. Baker JD, Dix DE. Variability of Doppler ankle pressures with arterial occlusive disease: an evaluation of ankle index and brachial-ankle pressure gradient. *Surgery* 1981; 89: 134-137.
195. Carter SA. Clinical measurement of systolic pressures in limbs with arterial occlusive disease. *JAMA* 1969; 207(10):1869-1874.
196. Yao ST. Haemodynamic studies in peripheral arterial disease. *Br J Surg* 1970; 57:761-766.
197. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344:1608-1621.
198. Orchard TJ, Strandness DE Jr. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes: report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association September 18-20, 1992 New Orleans, Louisiana. *Circulation* 1993; 88:819-828.
199. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:3333-41.
200. Premalatha G, Shanthirani S, Deepa R, Markovitz J, Mohan V. Prevalence and risk factors of peripheral vascular disease in a selected South Indian population- The Chennai urban population study. *Diabetes Care*. 2000 Sep; 23 (9): 1295-1300.
201. Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia*. 1995 Jan; 38 (1): 86-96.
202. Mur Marti T, Franch Nadal J, Morato Griera J, Mena Gonzalez A, Vilarrubias Calaf M, Llobera Serentill A. Macroangiopathy in type II diabetes. The Raval South study. *Aten Primaria*. 1995 Jun 30; 16 (2): 67-72.
203. Norman PE, Davis WA, Bruce DG, Davis TME. Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes- The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*. Mar 2006, 29 (3): 575-580.
204. Li J, Hasimu B, Yu JM, Wang J, Hu DY. Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors for the low and high ankle-brachial index in Chinese patients with type 2 diabetes. *J Health Sci*. Apr 2006; 52 (2): 97-102.
205. Ogren M, Hedblad B, Engstrom G, Janzon L. Prevalence and prognostic significance of asymptomatic peripheral arterial disease in 68-year-old men with diabetes. Results from the population study ' Men born in 1914' from Malmo, Sweden. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. Feb 2005; 29 (2): 182-189.
206. Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, Mingardi R, Morabito A, Piaggese A, Uccioli L, Ceriello A; SCAR (SCreening for ARteriopathy) Study Group. Screening for peripheral arterial disease by means of the ankle-brachial index in newly diagnosed Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2005 Oct; 22(10):1310-1314.

207. Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, DeSalvo KB, Chen J, Fonseca V. Relationship between HbA(1c) level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care*. Aug 2005; 28 (8): 1981-1987
208. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu QP, Eberhardt MS, Wolz M, Burt V, Curtin L, Engelgau M, Geiss L. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population \geq 40 years of age with and without diabetes – 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27 (7): 1591-1597.
209. Tseng CH. Prevalence and risk factors of peripheral arterial obstructive disease in Taiwanese type 2 diabetic patients. *Angiology*. 2003 May-Jun;54(3):331-338.
210. Thomas GN, Critchley JA, Tomlinson B, Cockram CS, Chan JC. Peripheral vascular disease in Type 2 diabetic Chinese patients: associations with metabolic indices, concomitant vascular disease and genetic factors. *Diabet Med*. 2003 Dec; 20 (12): 988-995.
211. Kallio M, Forsblom C, Groop PH, Groop L, Lepantalo M. Development of new peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes during a mean follow-up of 11 years. *Diabetes Care*. Apr 2003; 26 (4): 1241-1245.
212. Walters DP, Gatling W, Mullee MA, Hill RD. The prevalence, detection, and epidemiological correlates of peripheral vascular disease: a comparison of diabetic and non-diabetic subjects in an English community. *Diabet Med*. 1992 Oct; 9 (8): 710-715.
213. Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, Weatherley BD, Pankow JS, Brancati FL, Hirsch AT. Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 2005 Jun; 180 (2): 389-397.
214. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 May; 25 (5): 894-899
215. Yu HI, Sheu WH, Lai CJ, Lee WJ, Chen YT. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus subjects with peripheral artery disease. *Int J Cardiol*. 2001 Mar; 78 (1): 19-25.
216. Katsilambros NL, Tsapogas PC, Arvanitis MP, Tritos NA, Alexiou ZP, Rigas KL. Risk factors for lower extremity arterial disease in non-insulin-dependent diabetic persons. *Diabet Med*. 1996 Mar; 13 (3): 243-246
217. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med* 1997;2:221-226.
218. Orchard TJ, Strandness DE. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes: report and recommendation of an international workshop. *Diabetes Care* 1993, 83:685
219. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the Framingham study. *Am J Med* 1990; 88: 376-381.

220. Pomposelli FB, Marcaccio EJ, Gibbons GW, Campbell DR, Freeman DV, Burgess AM, Miller A, LoGerfo FW. Dorsalis pedis arterial by-pass: durable limb salvage for foot ischaemia in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg* 1995; 21:375-384
221. Consensus statement. American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1989; 15: 553-561
222. Klaff LJ, Palmer JP. Risk for developing cardiovascular risk factors: risk for glucose intolerance. *Cardiol. Clin* 1986; 4:67-73
223. Brownly M, Ceramy A, Vlassara H. Advanced glycosilation endproducts in tissue in the biomecharucal basis of diabetic complications. *New Engl J Med* 1988; 318:1315-1321.
224. Jennings PE, Barnett AH. New approaches to the pathogenesis and treatment of diabetic microangiopathy. *Diabetic Med* 1988; 5:111-117.
225. Logerfo FW, Coffman JD. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. *N Engl J Med* 1984; 311: 1625-1619.
226. De Fronzo RA, Reasner C. The diabetes control and complications Trial Study: implications for the diabetic foot. *J Foot Ankle Surg* 1994; 33: 551-556.
227. Flynn MD, Tooke JE. Microcirculation and the diabetic foot. *Vasc Med Rev* 1990; 1: 121- 138.
228. Parving HH, Viberti GC, Keen H, Christiansen JS, Lassen NA. Hemodynamic factors in the genesis of diabetic microangiopathy. *Metabolism*. 1983 Sep; 32:943-949.
229. Took JE. Microvascular haemodynamics in diabetes mellitus. *Clin Sci* 1986; 70: 119-125.
230. Kastrup J, Norgaard T, Parving HH, Henriksen O, Lassen NA. Impaired autoregulation of blood flow in subcutaneous tissue of long term type 1 (Insulin-dependent) diabetic patients with microangiopathy: an index of arteriolar dysfunction. *Diabetologia* 1985; 28: 711-717.
231. Rayman G, Hassan A, Tooke JE. Blood flow in the skin of the related to posture in diabetic mellitus. *Br Med J* 1986; 292:87-90
232. Delbridge L, Cterctko G, Fowler C, Reeve TS, Le Quesne LP. The etiology of diabetic neuropathic ulceration of the foot. *Br J Surg* 1985; 72:1-6.
233. Sandeman DD, Shore AC, Tooke JE. Relation of skin capillary pressure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus to complications and metabolic control. *N Engl J Med* 1992; 327:760-764.
234. Edmons ME. The neuropathic foot in diabetes. Part 1: Blood flow. *Diabet Med* 1986; 3:111-115.

235. Flynn MD, Tooke JE. Diabetic neuropathy and the microcirculation. *Diab Med* 1995; 12: 298-301.
236. Purewal TS, Goss DE, Watkins PJ, Edmonds ME. Lower limb pressure in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995; 18:377-381
237. Flynn MD, Edmons ME, Tooke JE, Watkins PJ. Direct measurement of capillary blood flow in the diabetic neuropathic foot. *Diabetologia* 1988; 31: 652-666.
238. Walmsley D, Wiles PG. Myogenic microvascular responses are impaired in long duration type 1 diabetes. *Diabetic Med* 1990; 7: 222-227
239. Wittmann I, Molnar GA, Degrell P, Wagner Z, Tamasko M, Laczy B, Brasnyo P, Wagner L, Nagy J. Prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005 Jun;68 Suppl1:S36-42. Epub 2005 Mar 24.
240. Ritz E. Renal dysfunction: a novel indicator and potential promoter of cardiovascular risk. *Clin Med.* 2003 Jul-Aug; 3(4):357-360.
241. Keane WF. Metabolic pathogenesis of cardiorenal disease. *Am J Kidney Dis.* 2001 Dec;38(6):1372-1375.
242. O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu C. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency. *Circulation.* 2004;109:320-323.
243. Ishimura E, Shoji T, Emoto M, Motoyama K, Shinohara K, Matsumoto N, Taniwaki H, Inaba M, Nishizawa Y. Renal insufficiency accelerates atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis.* 2001 Oct; 38 (4 Suppl 1): S186-190.
244. Schermerhorn ML, Cronenwett JL. The UK small aneurysm trial. *J Vasc Surg.* 2000 Feb;31(2):217-26.
245. Rashid ST, Salman M, Agarwal S, Hamilton G. Occult renal impairment is common in patients with peripheral vascular disease and normal serum creatinine. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006 May 20.
246. Baggio B, Budakovic A, Casara D, Gambaro G, Saladini G, Piccoli A, Verlato F. Renal involvement in subjects with peripheral atherosclerosis. *J Nephrol.* 2001 Jul-Ag; 14 (4): 286-292.
247. Rychlik I, Sulkova S. Diabetes mellitus and chronic renal insufficiency. *Vnitr Lek.* 2003 May;49(5):395-402.
248. Nguyen HT, Shannon AG, Coates PA, Owens DR. Estimation of glomerular filtration rate in type II (non-insulin dependent) diabetes mellitus patients. *IMA J Math Appl Med Biol.* 1997 Jun; 14 (2): 151-160.
249. Collins TC, Petersen NJ, Suarez- Almanzor M. Peripheral arterial disease symptom subtype and walking impairment. *Vasc Med.* 2005 Aug; 10(3): 177-183.

250. Izquierdo-Porrera AM, Gardner AW, Bradham DD, Montgomery PS, Sorkin JD, Powell CC, Katzel LI. Relationship between objective measures of peripheral arterial disease severity to self-reported quality of life in older adults with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2005 Apr; 41 (4): 625-630.
251. McDermott MM, Liu K, Greenland P, Guralnik JM, Criqui MH, Chan C, Pearce WH, Schneider JR, Ferrucci L, Celic L, Taylor LM, Vonesh E, Martin GJ, Clark E. Functional decline in peripheral arterial disease: associations with the ankle brachial index and leg symptoms. *JAMA.* 2004 Jul 28; 292 (4): 453-461.
252. Atkins LM, Gardner AW. The relationship between lower extremity functional strength and severity of peripheral arterial disease. *Angiology.* 2004 Jul-Aug; 55 (4): 3347-355.
253. Collins TC, Suarez-Almazor M, Petersen NJ, O'Malley KJ. A Spanish translation of the Walking Impairment Questionnaire was validated for patients with peripheral arterial disease. *J Clin Epidemiol.* 2004 Dec;57(12):1305-1315.
254. Spertus J, Jones P, Poler S, Rocha-Singh K. The peripheral artery questionnaire: a new disease-specific health status measure for patients with peripheral arterial disease *Am Heart J.* 2004 Feb;147(2):301-308.
255. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA.* 2006 Feb 1; 295 (5): 536-546.
256. United States Department of Health and Human Services. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for peripheral arterial disease: recommendation statement. [Internet] 2005. Actualizado en junio del 2006. [Fecha de acceso julio del 2006]. Disponible en: www.preventiveservices.ahrq.gov.
257. 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.
258. Hernáez R, Choque L, Giménez M, Costa A, Márquez JI, Conget I. Estimación del riesgo coronario en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. ¿Escala de población general o escalas específicas? *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 577-580.
259. Jimeno J, Molist N, Franch J, Serrano V, Serrano L, Gracia R. Variabilidad en la estimación del riesgo coronario en la diabetes mellitus tipo 2. *Aten Primaria* 2005; 35 (1): 30-36.
260. Winocour PH, Fisher M. Prediction of cardiovascular risk in people with diabetes. *Diabet Med.* 2003; 20:515-527.

261. Cañon-Barroso L, Cruces-Muro E, Fernández-Ochoa G, Nieto-Hernández T, García-Vellido A, Buitrago F. Validación de tres ecuaciones de riesgo coronario en población diabética de un centro de salud. *Med Clin (Barc)* 2006; 126(13):485-490.
262. Vicente I, Lahoz C, Taboada M, García A, San Martín MA, Terol I, Laguna F, García-Iglesias F, Mostaza JM. Prevalencia de un índice tobillo-brazo patológico según el riesgo cardiovascular calculado mediante la función de Framingham. *Med Clin* 2005 May; 124 (17): 641-644.
263. Mostaza JM, Vicente I, Cairols M, Castillo J, Gonzalez-Juanatey JR, Pomar JL, Lahoz C. Índice tobillo-brazo y riesgo vascular. *Med Clin (Barc)*. 2003 Jun 14;121(2):68-73.