

Enfermedad arterial periférica de miembros inferiores y factores de riesgo asociados. Experiencia con pacientes ambulatorios de Consulta Externa del Servicio de Neurología del Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia

Lower limb vasculature involvement and associated risk factors. Experience with ambulatory patients from the outpatient Neurology Clinic at the Calderon Guardia Hospital

Gerardo Quirós Meza¹, Johanna Salazar Nassar², Jacqueline Castillo Rivas³, Paolo Miranda Ávila⁴, Hubert Fernández Morales⁵.

1 Cirujano Vascular Periférico, Jefe del Servicio de Cirugía Vascular Periférico Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.
2 Cirujana Vascular Periférico y Angióloga, Departamento de Neurociencias, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.
3 Máster en Salud Pública. Caja Costarricense del Seguro Social.
4 Médico General, Servicio de Emergencias, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.
5 Neurólogo, Departamento de Neurociencias, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

Resumen

Se desea determinar la prevalencia y factores de riesgo de la Enfermedad Arterial Periférica (EAP) en pacientes ambulatorios de 50 años y más atendidos en la consulta externa del Servicio de Neurología del Hospital R.A. Calderón Guardia (HCG).

El estudio es de tipo transversal y se utilizó como muestra la totalidad de los pacientes de 50 años y más (180 individuos), atendidos durante los meses de febrero y marzo del 2011, en la Consulta Externa del Servicio de Neurología del HCG. Se recolectaron los datos demográficos, clínicos y biológicos y se utilizó el índice tobillo/brazo (ITB), para detectar la EAP, definiéndose esta cuando era < 0.9 .

Se estudiaron 180 pacientes (99 hombres y 81 mujeres). La prevalencia de EAP fue de 30%, y esta se incremento exponencialmente al aumentar la edad ($p=0.03$). La edad promedio de los pacientes fue de 68 años para las mujeres y de 70 años para los hombres. El análisis de regresión

Abstract

It is wanted to find out the prevalence and risk factors for peripheral arterial disease (PVD) in ambulatory patients, older than 50 years of age followed at the Neurology Clinic of the Calderon Guardia Hospital.

The present is a cross sectional study, all the patients older than 50 years seen consecutively, during the months of February and March of 2011 at the Neurology Clinic of the Calderon Guardia Hospital (HCG) were enrolled.

Demographic, clinical and biological data were collected. Peripheral vascular arterial disease was defined when the ankle brachial index (ABI) was < 0.9

There were 180 individuals (99 males and 81 females). The prevalence of PVD was 30%, increasing exponentially with age ($p=0.03$), mean age for females was 68 years and 70 for males. Multivariate regression analysis identified as main risk factors for PVD, diabetes (DM) ($OR=2.56$ $CI95\%=[1,1-6,0]$), and systemic blood

logística multivariada identificó como principales factores de riesgo de EAP la diabetes *mellitus* (DM) (OR=2,56 CI95%=[1,1-6,0]) y la hipertensión arterial (HTA) (OR=1.9 CI95%=[0.7-5.2]). Otros factores como fumado, dislipidemia, obesidad y sedentarismo no resultaron estadísticamente significativos. La mayoría de los pacientes con EAP presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular. Del total de la muestra, el 72% presentó compromiso vascular; la mitad de los pacientes con afectación tenía otros dos o más territorios vasculares enfermos.

La prevalencia de EAP subclínica (ITB menor a 0.9) en pacientes ambulatorios de más de 50 años atendidos en la Consulta Externa del Servicio de Neurología del HCG es más alta que la reportada en otros estudios similares. La presencia de EAP aumenta desproporcionadamente con la edad. La gran mayoría de los sujetos con EAP presentan al menos un factor de riesgo cardiovascular, por lo que es necesario optimizar las medidas preventivas.

Palabras clave: Enfermedad arterial periférica, índice tobillo/brazo, prevalencia, factores de riesgo

Introducción

La enfermedad arterial periférica (EAP) es el resultado del estrechamiento progresivo de las arterias de los miembros inferiores producido por la aterosclerosis. Su epidemiología ha sido extensamente descrita y la mayoría de los estudios se han realizado en poblaciones de América del Norte y Europa. Estos datos demuestran una asociación significativa entre la EAP y los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (fumado, diabetes, hipertensión y dislipidemia)^{1,2}. Estos estudios reportaron un incremento de la prevalencia de la EAP con la edad, particularmente después de los 60 años^{1,3}.

pressure (HTA) (OR=1.9 CI95%=[0.7-5.2]). Smoking, dyslipidemia, obesity and sedentarism were not statistically significant. The majority of patients with PVD had at least 1 cardiovascular risk factor. Two or 3 vascular territories (PVD, cerebrovascular or cardiac) were affected in 72%.

The presence of subclinical PVD (ITB<0.9) is high in ambulatory patients, older than 50 years at the Neurology Clinic of the Calderon Guardia Hospital.

The prevalence of PVD raises disproportionately with advancing age. The great majority of individuals had at least one cardiovascular risk factor, emphasizing the need of implementing preventive measures.

Key words: Peripheral arterial disease, ankle/brachial index, prevalence, risk factors.

En Estados Unidos, la población de origen hispano posee mayor riesgo de enfermedad arterial periférica que los blancos no hispanicos, incluso luego de ajustar factores de riesgo cardiovascular³. Para explicar este riesgo aumentado se han sugerido niveles elevados de factores aterogénicos, inflamatorios o protrombóticos, o gran susceptibilidad genética^{3,4}.

En contraste, la información sobre la epidemiología de la EAP en población hispana que habita fuera de los Estados Unidos es escasa. Se ha reportado una prevalencia de 11.5% en pacientes ambulatorios mayores de 45 años con enfermedad vascular⁵. Un estudio costarricense en población hospitalizada mostró una prevalencia

de 2.5% en sujetos entre 50 y 60 años, y del 8.3% en mayores de 60 años ⁶.

Hasta la fecha no se ha publicado información sobre la epidemiología de la EAP subclínica en población ambulatoria de Costa Rica. El presente estudio epidemiológico busca determinar la afección del lecho vascular de los miembros inferiores y los factores de riesgo asociados en pacientes ambulatorios mayores de 50 años, atendidos en el Servicio de Neurología de un hospital central de referencia en Costa Rica, bajo el supuesto de que la prevalencia de EAP subclínica en esta población es alta, con importantes especificidades para los factores de riesgo asociados.

Metodología

La población del estudio estuvo compuesta por los pacientes mayores de 50 años atendidos en la Consulta Externa del Servicio de Neurología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, durante los meses febrero y marzo del 2011. Se estudiaron los 188 pacientes consecutivos, para obtener una muestra que permitiera realizar comparaciones con el 95% de confianza, y con al menos un error máximo permisible del 5%.

Se diseñó una boleta para recopilar la información, la cual incluía información relacionada con las variables sociodemográficas, antecedentes heredo familiares, factores de riesgo y hábitos, presión arterial sistólica y diastólica en el brazo y la presión diastólica en brazo y en tobillo. Los criterios de exclusión fueron: falta de consentimiento del paciente, pacientes con amputaciones mayores de ambos miembros inferiores o la presencia de comorbilidades severas que impidieron la entrevista del paciente.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Calderón Guardia. Se obtuvo consentimiento informado de cada participante o del familiar, previa explicación de los objetivos de la investigación.

Tres investigadores recolectaron la infor-

mación mediante el empleo de un cuestionario y el examen físico, el cual incluía la medida del índice tobillo/brazo (ITB). Todo el estudio fue supervisado por un médico especialista angiólogo y una profesional en estadística con postgrado en salud pública.

Factores de Riesgo Cardiovascular

Para el siguiente estudio se recolectó la información demográfica en cuanto a estatus marital, nivel de educación y ocupación. La edad fue obtenida del expediente o de su cédula de identidad; la historia médica fue obtenida del paciente o familiar y de los expedientes médicos, especialmente los antecedentes de enfermedad coronaria o cerebrovascular (ataque isquémico transitorio, ictus, angina, infarto de miocardio o cualquier procedimiento de revascularización en alguno de los lechos vasculares citados) y uso de medicamentos alusivos.

Posteriormente los sujetos se consideraron como: fumadores corrientes, no fumadores (jamás fumo, fumador ocasional) y antiguo fumador (dejó de fumar hace más de un año).

Los datos clínicos y biológicos se recolectaron para determinar los factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular. La talla (cm) y el peso (kg) se midieron para determinar el índice de masa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{talla}$). La medida del perímetro abdominal se realizó con el paciente de pie, en espiración, y a la altura del punto medio entre la espina iliaca antero-superior y las últimas 2 costillas.

Asimismo, se consideraron como pacientes hipertensos, aquellos bajo tratamiento antihipertensivo o previamente diagnosticados hipertensos y la diabetes *mellitus* (DM) fue definida por la historia clínica o por el uso de tratamiento hipoglicémico.

Finalmente, se consideraron dislipidémicos aquellos pacientes que reciben tratamiento hi-

polipidemiante o con antecedentes médicos de niveles elevados de colesterol, triglicéridos, LDL.

Medida del índice tobillo/brazo y definición de EAP

El ITB se determinó con el enfermo acostado, con un eco Doppler portátil bidireccional de 8 MHz y un esfigmomanómetro de mercurio calibrado. Se midió la presión arterial sistólica (PAS) en la arteria tibial posterior y pedia de ambos miembros inferiores y en la arteria braquial de ambos miembros superiores. El valor del ITB para cada uno de los miembros inferiores fue el resultado de dividir la mayor PAS obtenida en cada miembro inferior (tibial posterior o pedia) entre la mayor PAS, en cualquiera de los 2 superiores. Se tomó el valor del miembro con un menor ITB para cada paciente, salvo cuando el ITB fue mayor a 1.40 y normal en la otra extremidad. En este caso se tomó el ITB elevado. Se definió la EAP subclínica cuando el ITB fue menor a 0.9⁴.

Análisis estadístico

Las técnicas estadísticas utilizadas para el análisis de la información son las distribuciones de frecuencia, cruce de variables, comparación de medias con base en el análisis de variancia. Se usó la técnica de regresión logística para calcular la razón de disparidad y sus respectivos intervalos de confianza entre variables de prevalencia de EAP, medida en escala dicotómica en relación con los factores de riesgo; en este caso se calcularon las razones de disparidad y sus intervalos

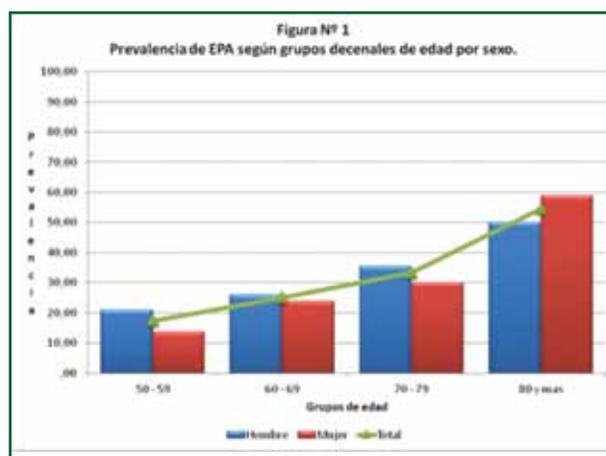
de confianza para aquellos asociados a la prevalencia de EAP.

El nivel mínimo de confianza para las comparaciones fue del 95%. Se diseñó una base en Excel para el procesamiento estadístico de los datos. Este se realizó en SPSS versión 17.0, apoyado con Excel para el diseño de las tablas y gráficos.

Resultados

En el estudio participaron 180 pacientes con una edad promedio de 68,41 años (IC95%:66.75 – 70.8); la edad mediana de 68 años. La edad promedio de los hombres fue de 68,1 años (IC95%: 66 – 70) y la de las mujeres de 68,7 años (IC95%: 66 – 71), esta diferencia no resultó ser estadísticamente significativa ($p = 0.94$).

Se encontró que 54 pacientes de 180 tenían EAP subclínica, de los cuales 44% (24) eran hombres. Esta prevalencia se incrementa exponencialmente con la edad, ya que pasa de 18% entre los 50 y 54 años a un 40% entre 75 años y más ($p=0.03$). La edad promedio de las mujeres con EAP fue de 68 años, y de 70 años para los hombres, sin que haya diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.299$) (ver Figura1). La afección de ambos miembros inferiores se observó en la mayor parte de los pacientes. En el Gráfico 1 se puede observar la distribución de la población con EAP en función del valor del ITB para cada miembro inferior.



Los factores de riesgo (tabaco, diabetes *mellitus*, hipertensión, dislipidemia) estuvieron presentes en mayor proporción en los pacientes con EAP con respecto a los pacientes sin ella. Fueron significativos la diabetes *mellitus* (DM), la hipertensión arterial (HTA) y el sedentarismo (ver Tabla 1).

En general, los factores de riesgo de EAP no estaban bien controlados en la población reclutada. Solo el 28% de los sujetos diabéticos y el 56% de los que padecían HTA recibían tratamiento médico; mientras que solo el 38% de los pacientes con dislipidemia tomaban medicamentos.

El 71,6% de los pacientes estudiados tienen alguna enfermedad cardíaca, del sistema cardiovascular o cerebrovascular; sin embargo, llama la atención que la mitad de estos pacientes tienen dos o más enfermedades concomitantes. La prevalencia de enfermedad cerebrovascular es mayor

en estos pacientes debido a que la muestra proviene de la consulta de Neurología (Figura N° 2).

Discusión

Nuestro estudio demuestra la alta prevalencia (30%) de EAP subclínica en pacientes ambulatorios mayores de 50 años controlados en la Consulta Externa del Servicio de Neurología. Esta prevalencia es mayor que la reportada en algunos estudios realizados en Norteamérica y Europa (10% - 12,5% en pacientes mayores de 65 años)¹⁻³. Sin embargo, en Estados Unidos la prevalencia de EAP en la adulto mayor hispano es elevada (24.4 % para hombres y 20.0% para mujeres de 70 - 79 años, y 59 % para hombres y 35% para mujeres > 80 años)^{4,5}. En general, los trabajos realizados en pacientes con enfermedad vascular debido a la heterogeneidad de las poblaciones bajo estudio muestran prevalencias de ITB menores a 0.9 entre 15% y 60 %⁷⁻⁹.

Nuestros datos indican que existe una asociación estadísticamente significativa entre EAP subclínica, la edad y los siguientes factores de riesgo: diabetes *mellitus* e hipertensión. La identificación de estos tiene una gran utilidad clínica, ya que permite definir un subgrupo de población de muy alto riesgo, candidatos a tratamiento preventivo óptimo con el fin de reducir el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares^{5,21}.

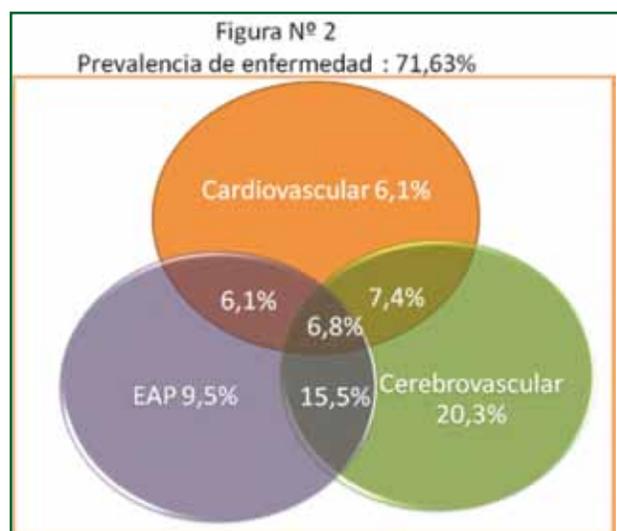
La frecuencia de EAP está fuertemente relacionada con la edad: poco común en < 50 años, y se incrementa bastante en edades avanzadas^{4,6,10}. Según el género, las asociaciones fueron inconsistentes, lo que concuerda con la mayoría de análisis epidemiológicos internacionales⁴.

La diabetes *mellitus* se encontró como un poderoso factor de riesgo asociado a EAP (tanto en hombres como en mujeres). La mayoría de los estudios que investigan estas 2 enfermedades han encontrado una asociación significativa entre el-

Tabla 1

Porcentaje de prevalencia de los factores de riesgo según nivel de ABI.

Factores de riesgo	ABI Menor 0.9		ABI Mayor 0.9		Total		Significancia
	%	SD	%	SD	%	SD	
Obesidad perímetro abdominal	64.2	0.5	52.5	0.5	56.0	0.5	0.154
Obesidad IMC	19.6	0.4	20.6	0.4	20.3	0.4	0.879
Hipertension Arterial	86.8	0.5	67.7	0.5	73.4	0.5	0.008**
Diabetes Mellitus	50.0	0.3	21.1	0.4	29.7	0.4	0.000**
Tabaquismo	45.5	0.5	33.1	0.4	36.8	0.5	0.113
Sedentarismo	89.1	0.3	74.0	0.5	78.7	0.4	0.023*
Dislipidemia	75.0	0.4	61.6	0.5	65.4	0.5	0.115
Antecedente cardiovascular	30.8	0.4	22.4	0.2	25.0	0.3	0.319
Antecedente cerebrovascular	56.4	0.5	42.4	0.5	46.8	0.5	0.148



las^{2,10,11}, lo cual es cierto para las manifestaciones severas de la enfermedad: gangrena y ulceraciones. Por otra parte, la duración y severidad de la DM afecta el nivel del riesgo^{1,4,12}.

El uso de ITB menor a 0.9 en reposo para definir EAP puede subestimar la prevalencia, de esta, es por eso que ciertos estudios incluyen a los sujetos con ITB > 1,4 (arterias incompresibles) y toman el ITB después del ejercicio para mejorar la sensibilidad para detectar la EAP⁴.

La asociación entre hipertensión arterial y EAP subclínica fue estadísticamente significativa para hombres y mujeres. Estas 2 patologías han sido frecuentemente asociadas en otras poblaciones^{12,13,15}. La hipertensión arterial se ha asociado a un incremento del riesgo relativo de 2.8 para EAP¹⁶.

En forma sorprendente, a pesar de que el fumado tuvo una prevalencia de 33%, no se encontró asociación significativa con la EAP. Esta condición se ha asociado a EAP en múltiples estudios epidemiológicos, y en los países occidentales es el principal factor de riesgo^{1,4,7,17}. La ausencia de significancia del fumado encontrada en el presente estudio puede deberse a lo pequeño de la muestra, o a un subregistro del fumado (barreras culturales).

La dislipidemia es un factor de riesgo reconocido de aterosclerosis¹⁸⁻²⁰. Nuestro estudio no demostró una asociación significativa con la EAP subclínica en esta población. Este hallazgo puede relacionarse con el tratamiento dietético y médico (uso de estatinas) en este grupo.

Para los otros factores asociados con enfermedad cardiovascular, como lo son la obesidad y el consumo de alcohol, la asociación con EAP subclínica fue inconsistente, este hallazgo fue demostrado por múltiples estudios epidemiológicos⁴.

La EAP es, además, un marcador de aterosclerosis sistémica, lo cual es de suma importancia, ya que los pacientes con afectación de varios

lechos vasculares tienen un riesgo elevado de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebro vascular (ACV)/isquemia cerebral transitoria (ITC), hospitalizaciones por eventos aterotrombóticos)^{5,20-30}. En el estudio REACH, aquellos individuos con 3 lechos afectados tuvieron un 26,3% de eventos cardiovasculares al año²⁰.

El que la muestra la conformen pacientes ambulatorios del Servicio de Neurología crea un sesgo, puesto que estos pacientes tienen riesgo de eventos cardiovasculares y mayor prevalencia de enfermedad cerebro-vascular que la población general.

Asimismo, este aspecto puede reducir u ocultar la asociación consistente entre algunos de los factores de riesgo tradicionales y la EAP, como el fumado. Otros posibles factores de riesgo relacionados con EAP no pudieron ser recolectados durante este estudio; tampoco se buscó la determinación de niveles de glucosa, colesterol, LDL, triglicéridos, creatina, NU, o albuminuria. Otra limitación la constituye la posible subestimación de la prevalencia de EAP subclínica (ITB menor a 0.9) en pacientes diabéticos cuya calcificación arterial hace que las arterias sean incompresibles [$> 1,4$].

Conclusiones

El presente estudio demuestra la elevada prevalencia de EAP subclínica en pacientes ambulatorios mayores de 50 años que acuden a la Consulta Externa del Servicio de Neurología. La EAP se asoció en forma significativa a los siguientes factores de riesgo: edad, diabetes *mellitus* e hipertensión arterial. Por otro lado, existe una elevada prevalencia de EAP subclínica (ITB <0.9) en sujetos con enfermedad cerebrovascular o coronaria. De ahí se deriva la necesidad de identificar los subgrupos de pacientes candidatos a tratamiento preventivo óptimo.

Agradecimientos

Al Dr. Carlos Salazar Vargas, por revisar el manuscrito; a la Lic. Eida Camacho, quien participó en el desarrollo del protocolo de la investigación; y al Dr. Johan Rodas, quien realizó el levantamiento preliminar de los datos.

Conflictos de interés:

Nada por declarar.

Referencias

1. Aboyans V, Criqui MH. The epidemiology of peripheral arterial disease in Robert Dieter: Peripheral arterial disease. New York: McGraw Hill; 2009.
2. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993; 88: 837-845.
3. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation* 2005; 112: 2703-2707.
4. Tendera I, Aboyans V, Bartelink M, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Eur Heart J* 2011; 32: 2851-2906.
5. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J* 2006; 151:180-189.
6. Quirós G, Salazar J, Castillo J. Atención de los pacientes con enfermedad arterial periférica en los hospitales de la Caja Costarricense del Seguro Social. *AMC* 2011; 53 (4):181-187.
7. Huelmos A, Jiménez J, Guijarro C, Belinchon JC, Puras E, Sánchez C, et al. Enfermedad arterial periférica desconocida en pacientes con síndrome coronario agudo: prevalencia y patrón diferencial de los factores de riesgo cardiovascular tradicional y emergente. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58:1403-1410.
8. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172:95-105.
9. Goessens BM, Visseren FL, Algra A, et al. Screening for asymptomatic cardiovascular disease with noninvasive imaging in patients at high-risk and low-risk according to the European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention: the SMART study. *J Vasc Surg* 2006; 43: 525-532.
10. Hayashi C, Ogawa O, Kubo S, et al. Ankle brachial pressure index and carotid intima-media thickness as atherosclerosis markers in Japanese diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66:269-275.
11. Bhatt Deepak L, Eagle K, Ohman E. M, et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *JAMA* 2010; 304:1350-1357.
12. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33:13-18.
13. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172: 95-105.
14. Mostaza JM, Vicente I, Cairols M, et al. Índice tobillo-brazo y riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2003; 121:68-73.
15. Mostaza JM, Suárez C, Manzano L, et al. Relationship between ankle-brachial index and chronic kidney disease in hypertensive patients with no known cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (12) Suppl 3: 201-5.
16. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, et al. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol* 1996; 25:282-290.

17. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 185-192.
18. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481-2485.
19. Reiner Z, Catapano A, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32:1769-1818.
20. Steg G, Deepak L.B, Wilson P, et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197-1206.
21. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESHESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1751-62.
22. Haute Autorite de la Sante. Guide Affection de Longue Duree. Accident vasculaire cerebral. 2011.
23. Janzon L, Bergqvist D, Boberg J et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multi-centre Study. *J Intern Med* 1990; 227: 301-8.
24. Coccheri S, Sccondotto G, Agnelli G, Palazzini E, Zamboni V: Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2002; 23:1057-65.
25. Hiatt WR: Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344:1608-21.
26. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clopidogrel and modified-release dipyridamole in the prevention of occlusive vascular events. TAG 90. 2005.
27. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, et al. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham study. *Arch InternMed* 2003; 163:1939-42.
28. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991; 87:119-28.
29. Doobay AV, Anand SS: Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1463-9.
30. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR et al. High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172: 95-105.