TESIS DOCTORAL

UNIVERSIDAD DE CASTILLA-LA MANCHA · CENTRO DE ESTUDIOS SOCIOSANITARIOS

EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA EN ATENCIÓN PRIMARIA

ÁNGEL HERRÁIZ ADILLO

Universidad de Castilla-La Mancha

Departamento de Enfermería, Fisioterapia
y Terapia Ocupacional
Facultad de Enfermería de Cuenca
Universidad de Castilla-La Mancha

Centro de Estudios Socio-Sanitarios
Universidad de Castilla-La Mancha

TÍTULO

EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA EN ATENCIÓN PRIMARIA

TESIS DOCTORAL

ÁNGEL HERRÁIZ ADILLO

[2018]

Universidad de Castilla-La Mancha

Departamento de Enfermería, Fisioterapia
y Terapia Ocupacional
Facultad de Enfermería de Cuenca
Universidad de Castilla-La Mancha

Centro de Estudios Socio-Sanitarios
Universidad de Castilla-La Mancha

TITLE

THE DIAGNOSIS OF PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE IN PRIMARY CARE CLINICS

DOCTORAL THESIS

ÁNGEL HERRÁIZ ADILLO

[2018]

DÑA. BLANCA NOTARIO PACHECO, DOCTORA DE LA FACULTAD DE ENFERMERÍA DE CUENCA, DE LA UNIVERSIDAD DE CASTILLA-LA MANCHA

D. VICENTE MARTÍNEZ VIZCAÍNO, CATEDRÁTICO DE LA FACULTAD DE ENFERMERÍA DE CUENCA, DE LA UNIVERSIDAD DE CASTILLA-LA MANCHA

CERTIFICAN:

Que D. Ángel Herráiz Adillo ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado "EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA EN ATENCIÓN PRIMARIA". Es un trabajo original, rigurosamente realizado, y es apto para ser presentado públicamente con el fin de obtener el Grado de Doctor en el Programa de Doctorado en Investigación Sociosanitaria.

Para que así conste y surta los efectos oportunos,

firman este documento en Cuenca, a 8 de Junio de 2018





Fdo. Dra. Blanca Notario Pacheco

Fdo. Dr. Vicente Martínez Vizcaíno

A quien está por venir,
y a quien pacientemente la custodia…

Agradecimientos

A los pacientes del Centro de Salud de Tragacete, por su absoluta disposición para las muchas y diversas exploraciones. Espero poder devolveros con mi trabajo al menos parte de vuestra implicación.

A mis compañeros del Centro de Salud de Tragacete, por sus ánimos.

Al Servicio de Cirugía Vascular del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca, por su ayuda en el reclutamiento de pacientes.

A todo el Centro de Estudios Sociosanitarios (CESS), por hacerme sentir parte de esta gran familia. A todos los profesores del Máster de Investigación, por ayudar a modelar el pequeño investigador que llevo dentro. A Diana, compañera de estudios, risas, manuscritos y esperemos que muchos triatlones. A Iván y Celia, por su implicación en este proyecto. Al "primo Julián", siempre un espejo en el que poder mirarse.

A Blanca Notario Pacheco, directora de esta tesis, por hacerme creer desde el primer momento que esto llegaría a buen puerto.

A Vicente Martínez Vizcaíno, tutor de esta tesis, por inculcarme quizá lo más importante en cualquier aprendizaje, pasión.

A mis amigos, por los ratos que esta tesis haya podido robarnos.

A mi familia, por su amor incondicional. Cada uno de vosotros habéis forjado una parte de lo que ahora soy. Siempre estaré en deuda con vosotros.

A Andrea, la mejor compañera de viaje posible.

"Quien no haya experimentado
la irresistible atracción de la ciencia,
no podrá comprender su tiranía".

Frankenstein. Mary Shelley.

Índice

Resumen 23

Índice de tablas 27

Índice de figuras 31

Abreviaturas en español 39

Abreviaturas en inglés 40

1. Introducción. Enfermedad arterial periférica 41

1.1. Concepto y definición 43

1.2. Etiopatogenia 43

1.3. Factores de riesgo relacionados 45

1.4. Prevalencia 47

1.5. Historia natural y pronóstico 48

1.6. Calidad de vida 51

1.7. Diagnóstico 51

1.7.1. Diagnóstico clínico 51

1.7.2. Diagnóstico instrumental 53

2. Planteamiento y objetivos 75

2.1. Planteamiento 77

2.2. Objetivos 79

3. Manuscritos traducidos 81

3.1. Manuscrito 1 83

3.1.1. Introducción 85

3.1.2. Material y métodos 85

3.1.3. Resultados 88

3.1.4. Discusión 93

3.2. Manuscrito 2 97

3.2.1. Introducción 99

3.2.2. Material y Métodos 100

3.2.3. Resultados 102

3.2.4. Discusión 108

3.3. Manuscrito 3 113

3.3.1. Introducción 115

3.3.2. Material y métodos 116

3.3.3. Resultados 118

3.3.4. Discusión 123

3. 4. Manuscrito 4 127

3.4.1. Introducción 129

3.4.2. Material y Métodos 129

3.4.3. Resultados 131

3.4.4. Discusión 135

3. 5. Manuscrito 5 139

3.5.1. Introducción 141

3. 6. Manuscrito 6 143

3.6.1. Introducción 145

3.6.2. Materiales y métodos 146

3.6.3. Resultados 147

3.6.4. Discusión 151

3. 7. Manuscrito 7 155

3.7.1. Introducción 157

3.7.2. Material y Métodos 158

3.7.3. Resultados 160

3.7.4. Discusión 164

4. Manuscritos originales 169

4.1. Manuscrito 1 171

4.2. Manuscrito 2 189

4.3. Manuscrito 3 205

4.4. Manuscrito 4 219

4.5. Manuscrito 5 229

4.6. Manuscrito 6 233

4.7. Manuscrito 7 241

5. Resúmenes 271

5.1. Resumen Manuscrito 1 273

5.2. Resumen Manuscrito 2 274

5.3. Resumen Manuscrito 3 275

5.4. Resumen Manuscrito 4 276

5.5. Resumen Manuscrito 5 277

5.6. Resumen Manuscrito 6 278

5.7. Resumen Manuscrito 7 279

6. Conclusiones 281

7. Referencias bibliográficas 285

8. Otras aportaciones científicas 297

8.1. Comunicaciones y ponencias a congresos 299

8.2. Capítulos de libro 312

8.3. Otras publicaciones 315

8.4. Premios 315

9. Anexos 319

9.1. Manuscrito 1 321

9.2. Manuscrito 2 329

9.3. Manuscrito 3 350

9.4. Manuscrito 7 351

Resumen

Antecedentes. La enfermedad arterial periférica (EAP) es un indicador de extensa aterosclerosis que afecta a unos 200 millones de personas en todo el mundo. Su presencia, tanto en su forma sintomática como asintomática, se acompaña de un alto riesgo cardiovascular. Sin embargo, la EAP permanece severamente infradiagnosticada e infratratada, en parte debido a las limitaciones del índice tobillo-brazo (ITB) Doppler. Aunque se han sugerido diversos métodos diagnósticos para la EAP en el contexto de Atención Primaria, su utilidad es motivo de debate.

Objetivos. Conocer la precisión de diversos métodos no invasivos para el diagnóstico de la EAP en el contexto de Atención Primaria, y evaluar qué factores modulan dicha precisión en el caso del ITB oscilométrico.

Emplazamiento. Población de Atención Primaria con ≥ 1 factores de riesgo cardiovascular o edad ≥ 65 años y población de un Servicio de Vascular con sospecha de claudicación intermitente (test de Edimburgo positivo).

Métodos. Estudio de precisión diagnóstica de los siguientes test: i) ITB oscilométrico, 90 sujetos consecutivos (manuscrito 1), ii) diferencias entre la presión sistólica inter-brazos (DPSIB) e inter-piernas (DPSIP), 171 sujetos consecutivos (manuscritos 4 y 5), iii) examen físico (palpación de pulsos dorsal pedio (DP) y tibial posterior (TP), auscultación de soplo femoral y circunferencia de la pantorrilla), 158 sujetos consecutivos (manuscrito 7). En todos los casos, el test de referencia fue el ITB Doppler. Adicionalmente, en el ITB oscilométrico, se realizó una revisión sistemática en las bases EMBASE, MEDLINE, Web of Science y Cochrane Library, y metaanálisis mediante un modelo de efectos randomizados y curvas Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic (HSROC), 1263 sujetos y 3695 piernas (manuscrito 2). Los factores que influían en el grado de acuerdo entre el ITB oscilométrico y el ITB Doppler se estudiaron a través de regresión lineal, y mediante regresión logística se estudiaron las variables que influían en la falta de sensibilidad del ITB oscilométrico para detectar la EAP (manuscrito 3). Finalmente, se estudió la presencia de efecto espectro (mediante estratificación y regresión logística) y sesgo por espectro (mediante test gráficos y test estadísticos basados en las razones de verosimilitud (RV) y los valores predictivos) en el ITB oscilométrico (manuscrito 6).

Resultados. El ITB oscilométrico mostró un odds ratio diagnóstico (ORD) = 60,8 (sensibilidad = 66,7%, especificidad = 96,8%, RV+ = 20,7, RV- = 0,34). Cuando se consideraron los errores de medición oscilométricos como EAP equivalentes, la sensibilidad subió a 78,6%, manteniéndose la especificidad en 96,0% (manuscrito 1). De acuerdo con el metaanálisis, el ORD global para el ITB oscilométrico fue 32,49 (sensibilidad = 65%, especificidad = 96%). En el análisis de subgrupos, el subgrupo "por sujetos" mostró una mayor precisión diagnóstica que el subgrupo "por piernas" (ORD: 36,44 vs 29,03). Similarmente, la consideración de los errores oscilométricos como EAP equivalentes mejoró la precisión diagnóstica (ORD: 31,48 vs 28,29). En el análisis multivariante, se confirmaron mejores ORD en los estudios que utilizaban fórmulas estándar del ITB Doppler (β = 1,401, p = 0,002) y en aquellos que tenían baja prevalencia de diabetes (β = -0,017 p = 0,016) (manuscrito 2). El ORD de una DPSIP ≥ 10 mmHg para detectar la EAP fue = 13,1 (sensibilidad = 69,6%, especificidad = 85,1%), mientras que la DPSIB tuvo un ORD = 2,07 (manuscrito 4). Con respecto a la palpación de pulsos en el pie y considerando un test positivo cuando los pulsos DP o TP estaban ausentes, el ORD fue = 31,5 (sensibilidad = 86,8, especificidad = 82,7, RV+ = 5,01, RV– = 0,16). La auscultación de un soplo femoral tuvo un ORD = 3,8, mientras que una

circunferencia de la pantorrilla < 34,55 cm tuvo un ORD = 3,2 (manuscrito 7). En hombres, las principales covariables que explicaron las diferencias entre el ITB oscilométrico y el ITB Doppler fueron la presión arterial del tobillo Doppler ($\beta = -0,610$, $p < 0,001$) y la circunferencia del tobillo ($\beta = 0,176$, $p = 0,004$); en mujeres, dichas covariables fueron el peso ($\beta = 0,351$, $p < 0,001$) y la presión arterial del tobillo Doppler ($\beta = -0,318$, $p < 0,001$). Asimismo, las covariables que explicaban la ratio de falsos negativos en la población con EAP fueron la procedencia ($Exp(\beta) = 17,21$, $p = 0,009$) y el tabaco (paquetes/año) ($Exp(\beta) = 1,049$, $p = 0,002$) (manuscrito 3). Con respecto al ITB oscilométrico, se confirmó la presencia de efecto espectro en la procedencia y la diabetes. Asimismo, para un test positivo, existía sesgo por espectro en el grupo de diabéticos, fumadores (ambos subgrupos) y edad (ambos subgrupos), mientras que para un test negativo existía sesgo por espectro en el grupo de Atención Primaria, no diabéticos y fumadores (manuscrito 6).

Conclusión. El ITB oscilométrico presenta una excelente capacidad para confirmar la presencia de EAP, pero presenta limitaciones para descartar la enfermedad. Con el objetivo de mejorar la sensibilidad, los errores oscilométricos deberían considerarse como EAP equivalentes. Aunque se han identificado variables que potencialmente podrían mejorar el grado del acuerdo entre el ITB oscilométrico y el ITB Doppler, la corrección de los valores del ITB oscilométrico no parece factible. En el ITB oscilométrico, se confirmó la presencia de un efecto espectro y sesgo por espectro, potencialmente afectando las decisiones clínicas. Por tanto, en ciertos subgrupos, no deberían usarse los indicadores globales sino los del subgrupo de interés. La palpación de pulsos por personal experimentado, en función del punto de corte, confirma la EAP con gran certeza (ambos pulsos ausentes), y descarta la EAP con moderada certeza (ambos pulsos presentes). Como conclusión, el ITB oscilométrico y la palpación de pulsos presentan buena aplicabilidad y precisión para diagnosticar la EAP e individuos con alto riesgo cardiovascular. Los demás test, a pesar de una discreta precisión diagnóstica, podrían tener valor añadido, por ejemplo: la detección de individuos en riesgo de presentar deterioro funcional y de la marcha en el test circunferencia de la pantorrilla.

Índice de tablas

Tabla 1. Causas de lesiones arteriales oclusivas en las arterias de la extremidad inferior que pueden causar potencialmente claudicación.

Tabla 2. Clasificación clínica de la enfermedad arterial periférica: estadios de Fontaine y categorías de Rutherford.

Tabla 3. Test diagnósticos invasivos y no invasivos en la enfermedad arterial periférica: ventajas y limitaciones.

Tabla 4. Características de los participantes por lugar de origen. Tabla 1, manuscrito 1.

Tabla 5. Correlación y grado de acuerdo en las presiones del brazo, tobillo e índice tobillo-brazo entre Doppler y oscilómetro. Tabla 2, manuscrito 1.

Tabla 6. Precisión diagnóstica del índice tobillo-brazo oscilométrico en la detección de la enfermedad arterial periférica comparado con el índice tobillo-brazo Doppler. Tabla 3, manuscrito 1.

Tabla 7. Características de las poblaciones, oscilómetros y precisión diagnóstica de los estudios incluidos en el metaanálisis que realizaron análisis "por sujetos", "por piernas" y con unidad de análisis no definida. Tabla 1, manuscrito 2.

Tabla 8. Estimadores de precisión diagnóstica en el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica: global, por unidad de análisis ("por sujetos" vs "por piernas") y según los errores oscilométricos (inclusión vs exclusión). Tabla 2, manuscrito 2.

Tabla 9. Características de los participantes y precisión diagnóstica del índice tobillo-brazo oscilométrico por lugar de origen. Tabla 1, manuscrito 3.

Tabla 10. Correlación de los factores con influencia potencial en las diferencias entre el índice tobillo-brazo oscilométrico y Doppler, y la tasa de falsos negativos en el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica. Tabla 2, manuscrito 3.

Tabla 11. Regresión lineal multivariable de los factores que modifican las diferencias entre el índice tobillo-brazo oscilométrico y Doppler. Tabla 3, manuscrito 3.

Tabla 12. Regresión logística multivariable de los factores que modifican la sensibilidad del índice tobillo-brazo oscilométrico para detectar la enfermedad arterial periférica. Tabla 4, manuscrito 3.

Tabla 13. Características de los participantes según la diferencia de presión sistólica inter-piernas. Tabla 1, manuscrito 4.

Tabla 14. Precisión diagnóstica de los indicadores de enfermedad arterial periférica comparados con el índice tobillo-brazo Doppler. Tabla 2, manuscrito 4.

Tabla 15. Características de los participantes por lugar de origen. Tabla 1, manuscrito 6.

Tabla 16. Modelos de regresión logística univariable y multivariable analizando el efecto espectro para la sensibilidad y especificidad del índice tobillo-brazo oscilométrico para detectar enfermedad arterial periférica**.** Tabla 2, manuscrito 6.

Tabla 17. Precisión diagnóstica, sesgo por espectro y puntos de corte ideales para la muestra completa y los distintos subgrupos. Tabla 3, manuscrito 6.

Tabla 18. Características de los participantes según la condición de enfermedad arterial periférica. Tabla 1, manuscrito 7.

Tabla 19. Precisión diagnóstica de los test sugeridos en el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica comparados con el índice tobillo-brazo Doppler. Tabla 2, manuscrito 7.

Índice de figuras

Figura 1. Desarrollo de la placa aterosclerótica.

Figura 2. Riesgo relativo de desarrollo de la enfermedad arterial periférica sintomática en miembros inferiores.

Figura 3. Prevalencia de la enfermedad arterial periférica sintomática y asintomática (diagnosticada por índice tobillo-brazo y velocidad de la onda de pulso) por edad y género.

Figura 4. Prevalencia media ponderada de claudicación intermitente (enfermedad arterial periférica sintomática) en amplios estudios de base poblacional.

Figure 5. Historia natural de la enfermedad arterial periférica sintomática mostrando el pronóstico de la claudicación a 5 años.

Figura 6. Mortalidad por todas las causas en función del índice tobillo-brazo basal.

Figura 7. Medición del índice tobillo-brazo con técnica Doppler. Detalle de la medición de la presión sistólica Doppler en la arteria tibial posterior.

Figura 8. Cálculo e interpretación del índice tobillo-brazo Doppler.

Figura 9. Medición de la presión arterial según el algoritmo de máxima amplitud oscilométrica.

Figura 10. Medición del índice tobillo-brazo oscilométrico a través de cuatro oscilómetros no específicamente diseñados para la medición del índice tobillo-brazo.

Figura 11. Medición del índice dedo-brazo con técnica fotopletismográfica (A) y con técnica Doppler manual (B).

Figura 12. Test de la polea en el tobillo y primer dedo del pie.

Figura 13. Test de hiperemia reactiva.

Figura 14. Estudio de las presiones segmentarias y onda de volumen de pulso.

Figura 15. Morfología de curva espectral trifásica, mostrando una arteria femoral normal.

Figura 16. Imágenes del eje aorto-iliaco pertenecientes a: a) arteriografía convencional, b) arteriografía de sustracción digital, c) angiografía tomográfica computerizada y d) angio-resonancia nuclear magnética.

Figura 17. Gráfico de flujo del estudio. Diseño del estudio, número de participantes y resultados de las mediciones de acuerdo con las normas STARD. Figura 1, manuscrito 1.

Figura 18. Gráfico de Bland y Altman para el índice tobillo-brazo oscilométrico y Doppler. Figura 2, manuscrito 1.

Figura 19. Diagrama de cajas de las diferencias entre los métodos del índice tobillo-brazo según la presión en el tobillo. Figura 3, manuscrito 1.

Figura 20. Curva ROC que determina la precisión diagnóstica del índice tobillo-brazo oscilométrico comparado con Doppler para la enfermedad arterial periférica. Figura 4, manuscrito 1.

Figura 21. *Interactive dot diagram* del índice tobillo-brazo oscilométrico comparado con el índice tobillo-brazo Doppler. Figura 5, manuscrito 1.

Figura 22. Diagrama de flujo PRISMA de la búsqueda bibliográfica. Figura 1, manuscrito 2.

Figura 23. Diagrama de bosque del odds ratio diagnóstico del índice tobillo-brazo oscilométrico en comparación con el índice tobillo-brazo Doppler para detectar la enfermedad arterial periférica. Figura 2, manuscrito 2.

Figura 24. Curva *Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic* resumiendo la habilidad del índice tobillo-brazo oscilométrico para detectar la enfermedad arterial periférica en comparación con el índice tobillo-brazo Doppler. Figura 3, manuscrito 2.

Figura 25. Diagrama de bosque de la sensibilidad del índice tobillo-brazo oscilométrico en comparación con el índice tobillo-brazo Doppler para detectar la enfermedad arterial periférica. Figura 4, manuscrito 2.

Figura 26. Diagrama de bosque de la especificidad del índice tobillo-brazo oscilométrico en comparación con el índice tobillo-brazo Doppler para detectar la enfermedad arterial periférica. Figura 5, manuscrito 2.

Figura 27. Diagrama de dispersión de las diferencias entre los índices tobillo-brazo oscilométrico y Doppler según las presiones sistólicas Doppler del tobillo en hombres. Figura 1, manuscrito 3.

Figura 28. Diagrama de dispersión de las diferencias entre los índices tobillo-brazo oscilométrico y Doppler según el peso en mujeres. Figura 2, manuscrito 3.

Figura 29. Gráfico de flujo STARD de las diferencias de presión sistólica inter-brazos (test a evaluar) para detectar la enfermedad arterial periférica según el índice tobillo-brazo Doppler (test de referencia). Figura 1, manuscrito 4.

Figura 30. Gráfico de flujo STARD de las diferencias de presión sistólica inter-piernas (test a evaluar) para detectar la enfermedad arterial periférica según el índice tobillo-brazo Doppler (test de referencia). Figura 2, manuscrito 4.

Figura 31. Curva *Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic* para las diferencias de presión sistólica inter-brazos, diferencias de presión sistólica inter-piernas, e índice tobillo-brazo oscilométrico según el índice tobillo-brazo Doppler (prueba de referencia). Figura 3, manuscrito 4.

Figura 32. *Interactive dot diagram* de la diferencia de presión sistólica inter-piernas ≥ 10 mmHg para diagnosticar la enfermedad arterial periférica. Figura 5, manuscrito 4.

Figura 33. Test gráfico para el sesgo por espectro. Comparación de los valores predictivos positivos (probabilidades post-test) del índice tobillo-brazo oscilométrico para detectar la enfermedad arterial periférica entre los distintos subgrupos y la muestra global. Figura 1, manuscrito 6.

Figura 34. Test gráfico para el sesgo por espectro. Comparación de los valores predictivos negativos (probabilidades post-test) del índice tobillo-brazo oscilométrico para detectar la enfermedad arterial periférica entre los distintos subgrupos y la muestra global. Figura 2, manuscrito 6.

Figura 35. Gráfico de flujo STARD según la palpación de pulsos periféricos del pie por el profesional de Enfermería. Figura 1, manuscrito 7.

Figura 36. Curvas *Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic* para la palpación de pulsos periféricos del pie, auscultación de soplo femoral y circunferencia de la pantorrilla. Figura 2, manuscrito 7.

Abreviaturas

Abreviaturas en español

EAP: enfermedad arterial periférica

FRCV: factores de riesgo cardiovascular

HTA: hipertensión

IDB: índice dedo-brazo

IC: intervalo de confianza

ITB: índice tobillo-brazo

OMS: Organización Mundial de la Salud

ORD: odds ratio diagnóstico

PSV: pico sistólico de velocidad

RNM: resonancia nuclear magnética

RV+: razón de verosimilitud positiva

RV–: razón de verosimilitud negativa

TC: tomografía computerizada

TcPO2: presión de oxígeno transcutánea

Abreviaturas en inglés

ACC: *American College of Cardiology*

AHA: *American Heart Association*

CTA: *computed tomographic angiography*

ESC: *European Society of Cardiology*

HDL: *high density lipoprotein*

HSROC: *Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic*

LDL: *low density lipoprotein*

MRA*: magnetic resonance angiography*

PORH: *post-occlusive reactive hyperaemia*

PVR: *pulse volume recording*

TASC II: *Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease*

1

Introducción

Enfermedad arterial periférica

1.1. Concepto y definición

Diversos términos han sido utilizados para referirse a los trastornos circulatorios periféricos. La "enfermedad arterial periférica" (EAP) se define como un conjunto de síndromes no coronarios causados por un deterioro progresivo del flujo arterial, debido a una alteración de la estructura y función de las arterias que irrigan el cerebro, los órganos viscerales o los miembros. Por el contrario, el término "enfermedad vascular periférica" se refiere a la alteración circulatoria de territorios extracardiacos no solo arteriales, sino también venosos y linfáticos. Asimismo, el término "enfermedad oclusiva arterial periférica", aunque es usado indistintamente con la EAP, incluye únicamente los desórdenes oclusivos, excluyendo las causas funcionales (vasorreactivas) y aneurismáticas que afectan al árbol no coronario. Finalmente, la "enfermedad vascular aterosclerótica" incluye aquellos síndromes arteriales con un origen aterosclerótico, excluyendo causas tromboembólicas, aneurismáticas, arteríticas y vasorreactivas (1).

Otros términos relacionados con la EAP serían la "arteriosclerosis obliterante" que incluye aquellas enfermedades arteriales que están causadas por la formación de ateroma y depósitos de calcio en el árbol arterial y la "aterotrombosis" que define la relación conjunta de la aterosclerosis y trombosis en la formación de estenosis arterial por rotura de la placa y oclusión trombótica.

Aunque el término EAP comprende un amplio conjunto de desórdenes afectando a distintos territorios extracoronarios (carotideo extracraneal, miembros superiores, mesentérico y renal), en el presente trabajo nos referiremos exclusivamente a la afectación arterial de los miembros inferiores.

1.2. Etiopatogenia

La arteriosclerosis es un término genérico que se refiere al engrosamiento y endurecimiento de las arterias, con disminución de su elasticidad. Aunque clásicamente el término se ha referido a todas las arterias independientemente del tamaño, en la actualidad algunos autores distinguen entre arteriosclerosis (afectación de arterias de mediano y gran calibre) y arteriolosclerosis (afectación de arterias de pequeño calibre). La aterosclerosis es el proceso fisiopatológico habitualmente implicado en el desarrollo de la arteriosclerosis. Es un proceso complejo, difuso, sistémico e inflamatorio que se caracteriza por el engrosamiento de las capas arteriales íntima y media con pérdida de la elasticidad, siendo la lesión básica la placa de ateroma. Dicha aterosclerosis es el proceso fisiopatológico habitualmente implicado en el desarrollo de las lesiones aneurismáticas o estenóticas que llevan a la EAP, con menor contribución de otros procesos como las enfermedades degenerativas, displasias, arteritis, trombosis y tromboembolismos (1), véase la Tabla 1.

A pesar del carácter sistémico de la aterosclerosis, las distintas características del flujo sanguíneo a lo largo del lecho arterial crearán zonas especialmente predispuestas al desarrollo de la placa de ateroma. Así, en las curvas pronunciadas (p. ej., el arco aórtico) y zonas de bifurcación, el flujo sanguíneo deja de ser laminar y unidireccional, para pasar a ser caótico, creando zonas de turbulencia con fuerzas de cizalla oscilantes y zonas con bajas fuerzas de cizalla *("low shear stress")* que predisponen al desarrollo focal de aterosclerosis (2). Los cambios locales en la geometría arterial durante el desarrollo de la aterogénesis también modificarán el flujo y las consiguientes fuerzas de cizalla en el endotelio, cronificando el proceso (3). El mecanismo por el cual dichas fuerzas de

cizalla inducen diversas respuestas endoteliales iónicas, bioquímicas y de expresión proteica y genética es conocido como mecanotransducción.

La disfunción endotelial juega un papel fundamental en el inicio de la aterosclerosis, el desarrollo de la placa de ateroma y sus complicaciones. El endotelio está formado por una capa de epitelio plano que tapiza el interior del árbol arterial, presentando funciones paracrinas, endocrinas y autocrinas que ayudan en la regulación del tono y homeostasis vascular. Una alteración de dicha homeostasis puede llevar a la "activación endotelial", caracterizada por una actividad proinflamatoria, proliferativa y procoagulante que favorece todos los estadios de la aterogénesis. Por tanto, los cambios más precoces que preceden a la formación de la aterosclerosis tienen lugar en el endotelio. Dichos cambios modifican la permeabilidad endotelial, promoviendo la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales. Desde la circulación general, los monocitos penetran en el endotelio, diferenciándose en macrófagos y formando células espumosas que forman la estría grasa de la placa de ateroma. Dichas células espumosas secretan metalopeptidasas, que promueven la migración de células musculares lisas desde la capa media a la íntima a través de la degradación de la matriz extracelular. En la íntima, las células musculares lisas promueven la formación de elastina y colágeno, formando una cubierta fibrosa que cubre la placa. En el interior de la placa, se inicia la apoptosis y acumulación de lípidos en el espacio extracelular, formándose el corazón necrótico de la placa. El equilibrio entre la cubierta fibrosa y el corazón necrótico determinará la estabilidad de la placa. Así, las placas estables son ricas en colágeno y tienen una cubierta gruesa fibrosa con un corazón lipídico pequeño. Por el contrario, las placas inestables tienen cubiertas delgadas sobre grandes corazones lipídicos. Cuando la cubierta fibrosa se rompe, se exponen a la circulación general el colágeno, los lípidos y las células musculares lisas, activando las plaquetas y la cascada de la coagulación y provocando la trombosis que puede ocluir la arteria. Aunque este proceso explica muy bien la rotura de las placas que forman los síndromes coronarios agudos, la situación en la EAP parece diferir, existiendo evidencia de que en los miembros inferiores, las placas de alto riesgo son muy estenóticas y fibrosas (4). En general, el riesgo de ruptura de la placa en los miembros inferiores en comparación con aquel en las coronarias puede considerarse bajo. Además, el remodelado de la pared arterial en la EAP compensa la reducción de la luz vascular, proporcionando un aceptable flujo incluso con grandes lesiones ateroscleróticas (5). Así, muchos pacientes permanecen asintomáticos, o solo con sintomatología de esfuerzo (claudicación intermitente), a pesar de la presencia de grandes placas de ateroma, siendo la isquemia crítica de miembros inferiores relativamente rara.

Tabla 1. Causas de lesiones arteriales oclusivas en las arterias de la extremidad inferior que pueden causar potencialmente claudicación.

Aterosclerosis	Atrapamiento poplíteo
Arteritis	Tumores vasculares primarios
Coartación de aorta, congénita o adquirida	Pseudoxantoma elástico
Endofibrosis de la arteria iliaca externa	Traumatismo o lesión por irradiación
Displasia fibromuscular	Enfermedad de Takayasu
Embolia periférica	Tromboangeítis obliterante (síndrome de Buerger)
Aneurisma poplíteo (con tromboembolismo secundaria)	Trombosis de la arteria ciática persistente
Enfermedad adventicia quística de la arteria poplítea	

Fuente: adaptado del *Trans-Atlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease* (TASC II) (1) .

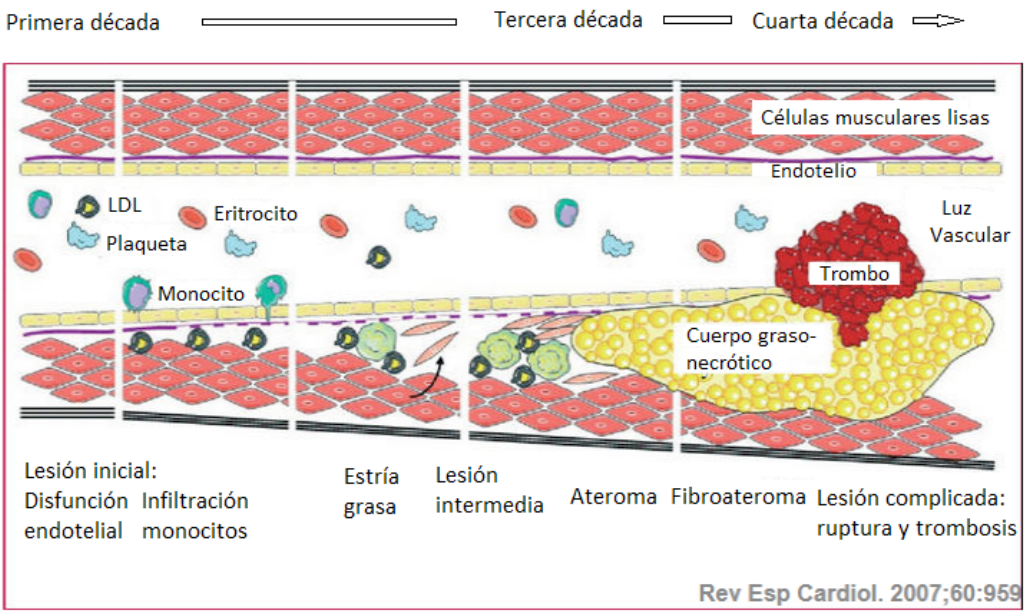


Figura 1. Desarrollo de la placa aterosclerótica.
Fuente: modificado de Rodríguez y cols. (6).

1.3. Factores de riesgo relacionados

Puesto que la causa más frecuente de EAP en todo el mundo es la aterosclerosis, la epidemiología y consecuencias clínicas de la EAP están fuertemente relacionadas con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos. Aunque la EAP, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular comparten una causa común que es la aterosclerosis, la influencia de los distintos FRCV es variable en las distintas patologías, con especial relevancia del tabaco y la diabetes en la EAP, la dislipemia en la cardiopatía isquémica y la hipertensión en la enfermedad cerebrovascular. La Figura 2 muestra el riesgo relativo de desarrollo de la EAP sintomática en miembros inferiores para los distintos FRCV.

Género. Aunque existe cierta disparidad entre los estudios, la prevalencia de EAP es ligeramente mayor en hombres que en mujeres, especialmente en los grupos de edad más jóvenes. Así, la claudicación intermitente se da dos veces más en los hombres, y la isquemia crítica del miembro inferior se presenta hasta tres veces más en los hombres (7).

Edad. Existe una clara evidencia de la creciente incidencia y prevalencia de la EAP con la edad, véase la Figura 3.

Diabetes. La diabetes incrementa el riesgo de EAP en 3-4 veces y está presente en el 12-20% de las personas con EAP (8-10). Además, el riesgo de amputación mayor en los pacientes diabéticos con EAP supera en hasta 15 veces al de los no diabéticos con EAP (11). Se estima que por cada 1% de incremento en la hemoglobina glicosilada, el riesgo de EAP aumenta un 26% (12).

Tabaco. Amplios estudios poblacionales han encontrado que el tabaco incrementa el riesgo de EAP en 3-4 veces y el riesgo de claudicación intermitente, el síntoma principal de la EAP, en 3-10 veces (8, 10, 13). Así, el *Edinburgh Artery Study* encontró que el riesgo relativo en los fumadores con respecto a los no fumadores era de 3,7, y caía a 3,0 en los exfumadores dentro de los primeros 5 años de abstinencia tabáquica (14). Por otro lado, el diagnóstico de EAP se realiza en los fumadores una década antes que en los no fumadores, estimándose que más del 80% de los pacientes que sufren EAP tienen o han tenido hábito tabáquico (8, 13).

Hipertensión. Aunque la influencia de la hipertensión (HTA) en la EAP parece ser menor que en la enfermedad cerebrovascular o coronaria, el *Framingham Heart Study* mostró que la HTA incrementaba el riesgo de EAP en 2,5 veces en hombres y en 4 veces en mujeres (15).

Alteraciones lipídicas. Entre las anormalidades lipídicas que se han asociado con la EAP se encuentran el aumento del colesterol total, de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol) y de los triglicéridos, así como el descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol). Se estima que por cada incremento del colesterol total en 10 mg/dl, aumenta el riesgo de EAP en un 5-10% (16).

Hiperhomocisteinemia. Entre un 30-40% de los pacientes con EAP presentan aumento de los niveles de homocisteína plasmática (17). Dicho hallazgo se ha asociado con un incremento del riesgo de EAP de hasta 3 veces (18).

Raza. La raza negra tiene un riesgo de EAP incrementado en dos veces, incluso después de ajustar por FRCV, tal como muestran grandes estudios poblacionales como el *San Diego Population Study,* el *Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy* y la *National Health and Nutrition Examination Survey* de los Estados Unidos. Asimismo, existe una alta prevalencia de arteritis de vasos distales en jóvenes negros surafricanos (19, 20).

Proteína C-reactiva. Se ha encontrado que niveles altos de proteína C-reactiva, un marcador de inflamación, incrementan el riesgo de EAP en 2,1 veces (21).

Insuficiencia renal crónica. Recientes estudios han sugerido que la asociación de la insuficiencia renal crónica y la EAP puede ser causal. El *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* encontró que la insuficiencia renal aumentaba el riesgo de EAP futura en mujeres postmenopáusicas en hasta 3,2 veces (22).

Vitamina D. Existe evidencia creciente de que los niveles bajos de 25-hidroxi vitamina D pueden tener un impacto negativo en la salud cardiovascular (23, 24). La *National Health and Nutrition Examination Survey* mostró que niveles de 25-hidroxi vitamina D < 30 ng/ml se asociaban a una alta prevalencia de EAP (25). Sin embargo, todavía no está claro si la suplementación con vitamina D puede mejorar los eventos cardiovasculares y el riesgo de EAP.

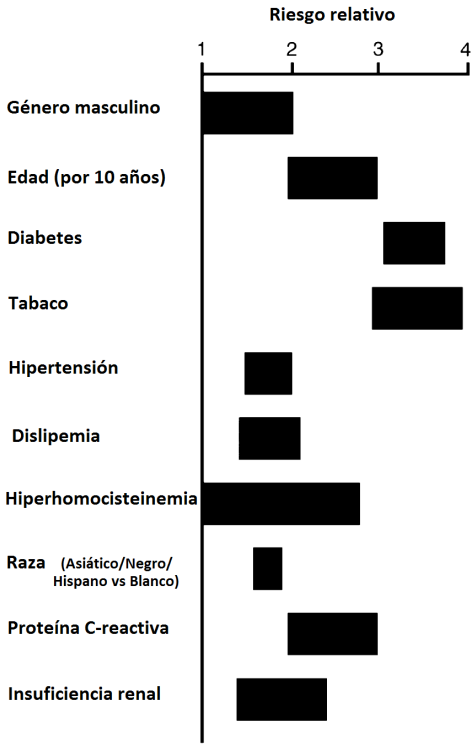


Figura 2. Riesgo relativo de desarrollo de la enfermedad arterial periférica sintomática en miembros inferiores. Fuente: traducido del *Trans-Atlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease* (TASC II) (7).

1.4. Prevalencia

En general, los estudios de prevalencia de la EAP se basan en la presencia de claudicación intermitente o un índice tobillo-brazo (ITB) patológico, por lo que la prevalencia real de la EAP puede estar infraestimada. Así, el *Trans-Atlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease* (TASC II) concluyó que por cada paciente con EAP sintomática, habrá otros 3 o 4 con EAP que no cumplen los criterios clínicos de claudicación intermitente (7). Por otro lado, la prevalencia está enormemente influenciada por la edad y la presencia de FRCV en la cohorte estudiada. Así, un estudio que utilizó el ITB y la velocidad de la onda de pulso para diagnosticar la EAP, encontró prevalencias del 2,5% en menores de 60 años, del 8,3% entre los 60-69 años y del 18,8% entre los individuos de 70 o más años en una población americana (26), véase la Figura 3. En general, en la población española se han documentado prevalencias bajas de EAP, encontrando el estudio Hermex prevalencias acumuladas a los 50, 60 y 70 años del 6,2%, 9,1%, y 13,1% (27).

La Figura 4 muestra la prevalencia de la EAP sintomática (claudicación intermitente) en grandes estudios de base poblacional.

1.5. Historia natural y pronóstico

La aterosclerosis es un proceso sistémico que afecta a múltiples territorios del lecho arterial, con varios factores implicados en la sintomatología de la EAP: 1) grado de afectación arterial, que dependerá de la localización, extensión, severidad de las lesiones y presencia de circulación colateral, 2) demandas metabólicas del paciente, no existiendo habitualmente claudicación en muchos pacientes debido a una baja demanda metabólica, 3) velocidad de instauración de la EAP, pudiendo existir lesiones severas del árbol arterial de larga evolución relativamente asintomáticas por un buen desarrollo de circulación colateral y 4) factores asociados como la neuropatía diabética que pueden enmascarar la claudicación.

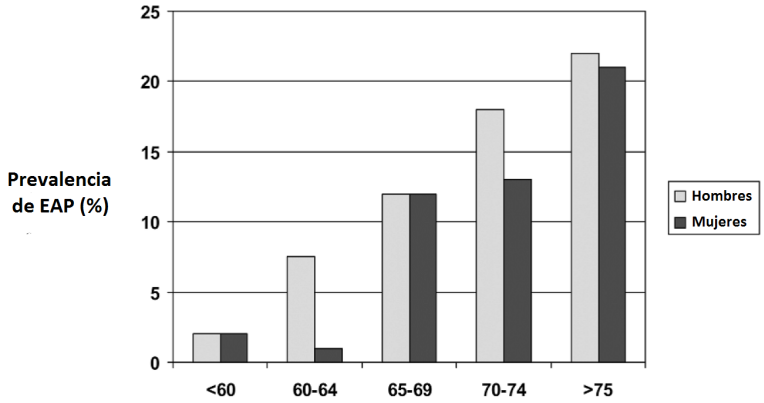


Figura 3. Prevalencia de la enfermedad arterial periférica sintomática y asintomática (diagnosticada por índice tobillo-brazo y velocidad de la onda de pulso) por edad y género. Fuente: traducido de Criqui y cols. (28).

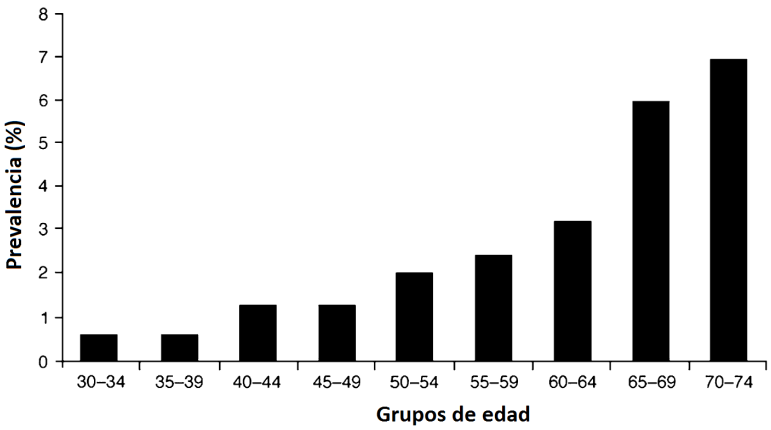


Figura 4. Prevalencia media ponderada de claudicación intermitente (enfermedad arterial periférica sintomática) en amplios estudios de base poblacional. Fuente: traducido del *Trans-Atlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease* (TASC II) (7).

El dolor en reposo y la claudicación intermitente representan los síntomas típicos de la isquemia crónica. La claudicación intermitente se define como la fatiga, disconfort o dolor que se produce en los músculos de la pierna debido a la isquemia inducida por el ejercicio. Aunque la claudicación intermitente (vulgarmente conocida como "síndrome del mirador de escaparates") es el síntoma principal de la enfermedad, solo está presente en el 10-35% de los pacientes, encontrándose la mayoría de los pacientes asintomáticos (20-50%) o mostrando síntomas atípicos (40-50%). Todo ello contribuye al importante infradiagnóstico de la enfermedad.

En general, el pronóstico de la claudicación intermitente en cuanto a supervivencia del miembro es relativamente benigno. Así, el estudio de *Framingham* y el de *Basel* encontraron que solo un 1-3,3% de los pacientes con claudicación intermitente sufrirán una amputación mayor en los primeros 5 años (29, 30). A pesar de la progresión de la EAP, pocos son los pacientes que presentan isquemia crítica, debido principalmente a un importante desarrollo de la circulación colateral, la adaptación muscular al metabolismo anaerobio y el uso de otros grupos musculares no isquémicos. La isquemia crítica del miembro inferior se define como una condición causada por arteriopatía oclusiva y caracterizada por dolor isquémico de reposo, úlceras, o gangrena en una o ambas piernas. La incidencia estimada de isquemia crítica del miembro inferior se sitúa en 220-1000 casos nuevos/millón de habitantes y año (7, 31). Sin embargo, cuando la isquemia crítica se establece, es frecuente el desarrollo de lesiones tróficas, con importante deterioro de la calidad de vida del paciente, aumento de la morbimortalidad y gasto sanitario. Además, el pronóstico de la isquemia crítica es sombrío, estimándose que el 25-30% de los pacientes sufrirá una amputación primaria y el 25% morirán durante el primer año del diagnóstico (7). Por orden, los principales factores de riesgo para el desarrollo de la isquemia crítica son: diabetes (incrementa el riesgo x 4), tabaco (x 3), ITB < 0,5 (x 2,5), edad > 65 años (x 2), alteraciones lipídicas (x 2) e ITB < 0,7 (x 2). En relación a aquellos pacientes que sufren una amputación primaria, a los dos años de la cirugía, el 40% presentan buena movilidad, el 15 % sufrirán amputación del miembro contralateral, y el 30% habrán muerto (7).

Aunque generalmente la EAP se presenta con un curso gradual en su forma crónica, otras veces la isquemia se instaura rápidamente, produciendo nuevos síntomas o un claro empeoramiento de la sintomatología previa que en ocasiones amenazan la viabilidad del miembro, conociéndose este cuadro como isquemia arterial aguda. Esta isquemia puede ser debida a trombosis secundaria a la ruptura de una placa aterosclerótica, trombosis de un baipás en el miembro inferior o embolismo. La causa embólica, debido al pobre desarrollo de circulación colateral, se asocia más a lesiones agudas y severas que pueden amenazar la viabilidad del miembro. La regla mnemotécnica de las "seis p" ayudará a sospechar el diagnóstico (*pain, paralysis, paresthesia, pulselessness, pallor and polar*). La detección y tratamiento temprano son vitales no solo para conseguir la viabilidad del miembro, sino también para salvar la vida del paciente, que se encuentra amenazada por la necrosis tisular y el síndrome de reperfusión tras la cirugía.

Debido al carácter sistémico de la aterosclerosis, el pronóstico de los pacientes con EAP se encuentra ensombrecido por un alto riesgo cardiovascular, especialmente a expensas de eventos coronarios y cerebrovasculares, tal como han demostrado estudios como el *Edinburgh Artery Study* (14), el *Reduction of Atherothrombosis for Continued Health* (32) o el *Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events* (33). Se estima que los pacientes con EAP tienen un riesgo incrementado de muerte por infarto agudo de miocardio (IAM) e ictus del 40-60% y 10-20% respectivamente, y que aquellos pacientes con claudicación intermitente presentan una morta-

lidad 2,5 veces mayor que los controles (7). Por otro lado, la severidad de la EAP también se ha relacionado con la supervivencia a los 10 años, encontrándose supervivencias del 80%, 50% y 10% en los controles, pacientes con claudicación intermitente y pacientes con isquemia crítica del miembro inferior, respectivamente (1).

La Tabla 2 esquematiza la severidad clínica de la EAP, según las clasificaciones de Rutherford y Fontaine y la Figura 5 muestra la historia natural de la EAP en los miembros inferiores.

Tabla 2. Clasificación clínica de la enfermedad arterial periférica: estadios de Fontaine y categorías de Rutherford.

Fontaine		Rutherford		
Estadio	**Clínica**	**Grado**	**Categoría**	**Clínica**
I	Asintomático	0	0	Asintomático
IIa	Claudicación leve	I	1	Claudicación leve
IIb	Claudicación moderada-severa	I	2	Claudicación moderada
		I	3	Claudicación severa
III	Dolor isquémico en reposo	II	4	Dolor isquémico en reposo
IV	Ulceración o gangrena	III	5	Pérdida de tejidos menor
		IV	6	Ulceración o gangrena

Fuente: adaptado del *TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) Working Group, Management of peripheral arterial disease (10).*

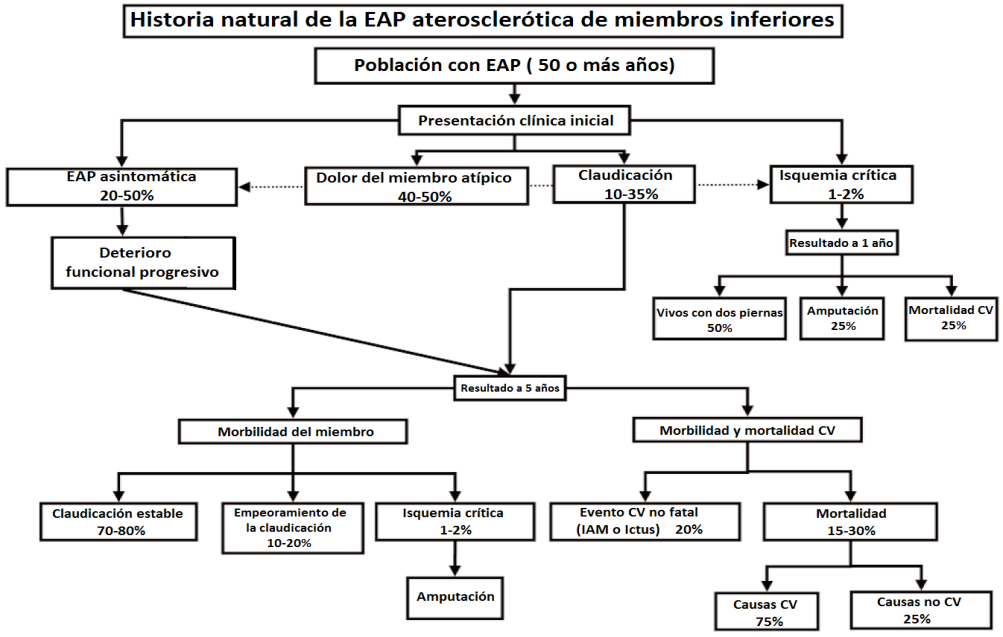


Figure 5. Historia natural de la enfermedad arterial periférica sintomática mostrando el pronóstico de la claudicación a 5 años. Fuente: adaptado del *ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease* (1).
CV: cardiovascular, EAP: enfermedad arterial periférica, IAM: infarto agudo de miocardio.

1.6. Calidad de vida

La EAP se acompaña de un importante deterioro de la calidad de vida. Así, en una cohorte de 5115 individuos procedentes del estudio *Atherosclerosis Risk in Communities Study*, aquellos pacientes con EAP (definida como ITB < 0,9) tuvieron peores puntuaciones en todos los dominios físicos del Cuestionario de Salud SF-12 (función física, rol-físico, dolor corporal y salud general) y en algunos dominios mentales (vitalidad). De igual manera, los pacientes con ITB limítrofe (0,90-0,99) también obtuvieron peores puntuaciones en los cuestionarios de calidad de vida (34). Varios estudios han demostrado que la calidad de vida de los pacientes con EAP crítica puede ser incluso peor que la de los pacientes con cáncer terminal (10, 35).

Entre aquellos que sufren una amputación, la habilidad de volver a caminar con una prótesis tiene el mayor impacto positivo en la calidad de vida, mientras que la amputación transfemoral presenta un impacto negativo por la dificultad para conseguir nuevamente la deambulación. Otros factores negativamente relacionados con la calidad de vida son: edad avanzada, sexo masculino, largo tiempo desde la amputación, bajo soporte social y la diabetes (36).

1.7. Diagnóstico

Se estima que el 20-50% de los pacientes con EAP permanecen asintomáticos y solo un 10-35% presentan claudicación intermitente, que es el síntoma típico de la enfermedad. Además, la angiografía de sustracción digital, que es actualmente considerada la prueba de referencia para el diagnóstico de la EAP, es invasiva y costosa. Todo ello contribuye a que la EAP continúe siendo una enfermedad severamente infradiagnosticada e infratratada. Así, el estudio ARTPER encontró que el infradiagnóstico de la EAP en una población española > 49 años llegaba al 80% (37).

Los métodos propuestos para el diagnóstico de la EAP son diversos y variados, pudiendo estar basados en test clínicos o instrumentales, técnicas invasivas o no, realizadas en reposo o en ejercicio y con distinto rendimiento según se trate de pruebas diagnósticas (pretenden confirmar la enfermedad) o pruebas de despistaje (pretenden descartar la enfermedad).

1.7.1. Diagnóstico clínico

La exploración clínica continúa siendo una parte fundamental en el diagnóstico de la EAP y se basa en tres pilares fundamentales: inspección, palpación y auscultación.

1.7.1.1. Inspección

Los cambios en la coloración de la piel son signos típicamente asociados a la EAP. Aunque predomina la palidez y cianosis del miembro inferior, es frecuente encontrar eritrosis al posicionar el pie en decúbito, signo conocido como "rubor de pendencia", "signo de Buerguer" o "pie de langosta", que traduce el intento de revascularización con el decúbito de un pie profundamente isquémico. También es típica la sequedad cutánea, pérdida del vello, hipertrofia ungueal, enlentecimiento del relleno capilar y el colapso venoso. En grados avanzados pueden encontrarse úlceras arteriales que típicamente son de distribución distal y dorso lateral, predominan en profundidad (en "sacabocados"), con bordes nítidos y lecho necró-

tico, poco exudativas (salvo que coexista infección), extremadamente dolorosas (a menos que coexista neuropatía sensitiva asociada) y pueden evolucionar a gangrena.

1.7.1.2. Palpación

La palpación de los pulsos femoral, poplíteo, dorsal pedio y tibial posterior, aunque severamente influida por la experiencia del investigador y la población de estudio (sintomáticos vs asintomáticos), es una técnica rápida y útil en el diagnóstico de la EAP. Cabe recordar que, aunque hay cierta controversia, existe cierta inconstancia en la presencia anatómica de la arteria dorsal pedia, encontrándose que en el 3,1-13,8% de los pacientes jóvenes sanos el pulso dorsal pedio no es palpable. En el *Viborg Vascular Screening Trial* la palpación de pulsos tuvo un 71,7% de sensibilidad y 72,3% de especificidad para el diagnóstico de la EAP, de tal forma que cuando los cuatro pulsos estaban presentes, la posibilidad de sufrir EAP era solo del 5% (38).

1.7.1.3. Auscultación

Cuando la placa de ateroma obstruye parcialmente la luz vascular, el flujo sanguíneo pasa de ser laminar a caótico, creando una turbulencia que puede auscultarse como un soplo sistólico. Aunque la presencia de soplos sugiere una significativa enfermedad arterial, su ausencia no la descarta. La palpación de soplos debe realizarse en las arterias iliacas, femorales y poplíteas con una suave presión del fonendoscopio para evitar la obliteración arterial e inducción de soplos ficticios.

Aunque la claudicación intermitente es el síntoma típico de la EAP, afectando típicamente a la pantorrilla y de forma rara al muslo, glúteo o pie, debería hacerse el diagnóstico diferencial con otras causas con sintomatología parecida de causa no isquémica (pseudoclaudicación), como el síndrome compartimental, la claudicación venosa, la compresión de raíces nerviosas, el quiste de Baker, la artritis de cadera, pie o tobillo y la estenosis del canal espinal (7). La atrofia muscular en piernas, y las limitaciones de la marcha (asociadas o no a claudicación) también pueden indicar EAP.

Una revisión sistemática encontró que en un paciente asintomático, los signos clínicos más útiles para confirmar la EAP eran: la claudicación intermitente (razón de verosimilitud positiva (RV+) 3,30, intervalo de confianza (IC) del 95%: 2,30-4,80); el soplo femoral (RV+ 4,80, 95% IC: 2,40-9,50), y cualquier anormalidad en los pulsos (RV+ 3,10, 95% IC: 1,40-6,60). En los pacientes sintomáticos con molestias en el miembro inferior, los síntomas más útiles eran la presencia de frialdad (RV+ 5,90, 95% IC: 4,10-8,60), la presencia de al menos un soplo (RV+ 5,60, 95% IC: 4,70-6,70), o cualquier anormalidad en la palpación de los pulsos (RV+ 4,70, 95% IC: 2,20-9,90). Además, la ausencia de cualquier soplo (razón de verosimilitud negativa (RV–) 0,39; 95% IC: 0,34-0,45) o la ausencia de anormalidad en los pulsos (RV– 0,38; 95% IC: 0,23-0,64) reducían la probabilidad para EAP (39).

A pesar de la utilidad de la exploración física en el diagnóstico de la EAP, ésta debería ser confirmada ante la sospecha a través del ITB u otros estudios hemodinámicos o de imagen.

1.7.1.4. Cuestionarios diagnósticos

El principal problema que plantean estos cuestionarios es que se basan en la detección de la claudicación intermitente, diagnosticando por tanto solo la EAP sintomática. El TASC II concluyó que por cada paciente con EAP sintomática, habría otros 3 o 4 con EAP que no cumplen los criterios clínicos de claudicación intermitente (7), lo que limitaría la sensibilidad de dichos cuestionarios para diagnosticar la EAP. Además, la pseudoclaudicación debida a causas no isquémicas puede limitar la especificidad de dichos cuestionarios.

Los cuestionarios diagnósticos de EAP más comúnmente utilizados son el de *WHO-Rose* y el de *Edinburgh*. El cuestionario de *WHO-Rose* presenta una sensibilidad del 60-68%, con especificidad del 90-100%, mientras que el de *Edinburgh* tiene sensibilidad del 88-94% y especificidad del 99-100% (40, 41). Sin embargo, la precisión de estos cuestionarios decrece en los pacientes diabéticos. Así, el cuestionario de *Edinburgh presenta una* sensibilidad y especificidad para detectar un ITB < 0,9 del 50,7% y 82,6%, respectivamente (42).

1.7.2. Diagnóstico instrumental

1.7.2.1. Índice tobillo-brazo

1.7.2.1.1. Índice tobillo-brazo Doppler

El ITB Doppler es una técnica sencilla, barata, inocua, con aceptable reproducibilidad y buen rendimiento diagnóstico, siendo considerado actualmente la prueba de referencia no invasiva para el diagnóstico de la EAP. Así, según el informe del TASC II un ITB ≤ 0,9 en reposo permite (7):

- Confirmar el diagnóstico de EAP.
- Detectar la EAP significativa en el paciente asintomático (sedentarios).
- Ayudar en el diagnóstico diferencial de la sintomatología de la pierna para identificar una causa vascular.
- Identificar pacientes con funcionalidad reducida (incapacidad para caminar distancias o a velocidades definidas).
- Proporcionar información del pronóstico a largo plazo, teniendo aquellos pacientes con ITB reducido una mortalidad cardiovascular incrementada en 3-6 veces.
- Ayudar a mejorar la predicción de riesgo cardiovascular, con un ITB más bajo indicando peor pronóstico, véase la Figura 6.
- Está fuertemente asociado con la cardiopatía isquémica y cerebrovascular.
- Puede ser utilizado en la estratificación del riesgo cardiovascular de los pacientes con riesgo intermedio (Framingham entre 10%-20%).

Además, el ITB se relaciona con el estadio clínico, encontrando isquemia severa cuando el ITB es < 0,4 (43), y con el número de territorios arteriales afectados, de tal forma que el 95% de los pacientes con ITB < 0,5 tienen 2 o más territorios arteriales afectados (44).

La principal limitación del ITB sería la calcificación arterial, que normalmente afecta a pacientes diabéticos, con insuficiencia renal o edad avanzada. Dicha calcificación provoca

que las arterias sean difícilmente comprimibles, sobreestimándose las presiones sistólicas en el tobillo y por tanto el valor del ITB. Estos pacientes tienen típicamente un ITB > 1,4 (o > 1,3 según otros autores), siendo difícil obliterar la arteria con el manguito incluso con presiones de hasta 300 mmHg. En estos pacientes, se deberían realizar técnicas diagnósticas adicionales.

Aunque la calcificación no implica necesariamente la existencia de EAP, ambas coexisten hasta en un 80% de los casos, habiéndose sugerido que un ITB > 1,4 debe ser considerado como equivalente de EAP (45). Además, se sugiere considerar a los pacientes calcificados como de alto riesgo cardiovascular, ya que existe una relación en "curva U" entre el ITB y la mortalidad, de tal forma que aquellos con un ITB < 1,00 o > 1,40 presentan mayor mortalidad (46, 47), véase la Figura 6. Aunque el estudio *Atherosclerosis Risk In Communities* (48) no demostró una mayor mortalidad en sujetos con ITB > 1.4, dicho estudio utilizó la oscilometría en lugar del Doppler. Puesto que la oscilometría puede infraestimar la presión del tobillo en el rango alto de presiones, su capacidad para detectar un ITB > 1.4 y por tanto la asociación de éste con mayor mortalidad podrían estar infraestimadas.

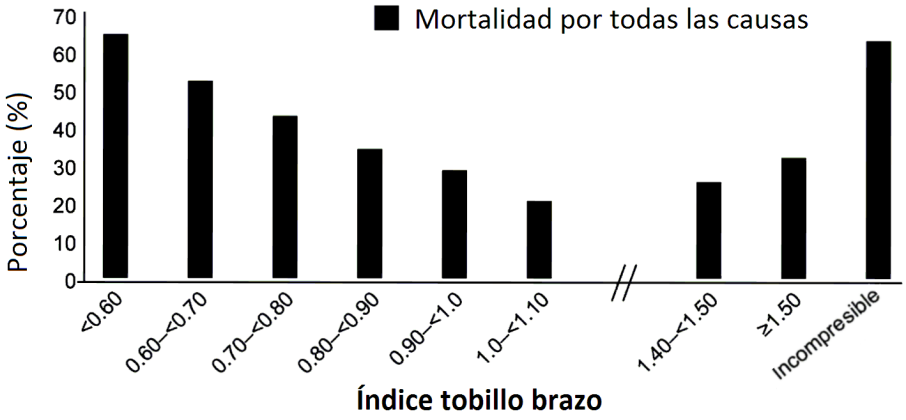


Figura 6. Mortalidad por todas las causas en función del índice tobillo-brazo basal.
Fuente: adaptado de Resnick y cols. (46).

Fisiología. A medida que el árbol arterial se bifurca creando arterias y arteriolas con calibres más pequeños, la resistencia al flujo sanguíneo aumenta, creándose ondas de reflexión retrógradas que van a amplificar la onda de presión anterógrada proveniente del corazón (49). Por otro lado, en la infancia tiene lugar un remodelado vascular con aumento del grosor arterial sin modificación de la luz vascular, resultando en un aumento de la rigidez arterial (50). Ambos procesos, ondas de reflexión y aumento de la rigidez arterial, explican el aumento de las presiones sistólicas y descenso de las presiones diastólicas en los puntos más distales del lecho arterial, existiendo por tanto en individuos sin patología mayor presión sistólica en el miembro inferior que en el superior. Básicamente, el ITB compara las presiones del miembro inferior y superior, sospechando patología cuando el cociente entre ambas presiones está disminuido.

Técnica y cálculo. Con el paciente en decúbito supino y en reposo, se miden las presiones sistólicas Doppler de las distintas arterias a evaluar. La presión sistólica Doppler de la arteria a evaluar se corresponde con el valor en el que reaparece el sonido arterial de la sonda Doppler tras la obliteración de la arteria por el manguito del esfigmomanómetro, véase la Figura 7. La *American Heart Association* (AHA) ha publicado un protocolo detallado para el cálculo del ITB Doppler, con el siguiente orden de medición arterial: braquial derecha, tibial posterior derecha, dorsal pedia derecha, tibial posterior izquierda, dorsal pedia izquierda, braquial izquierda y nueva toma braquial derecha para amortiguar el efecto del estrés inicial (51). Cuando los valores entre las dos mediciones de las arterias braquiales derechas difieren > 10 mmHg, solo se considera el segundo valor. Cuando los valores difieren ≤ 10 mmHg, se hace el promedio entre ambas mediciones.

Para el cálculo habitual del ITB se elige la mayor de las presiones Doppler en el pie, ya que ambas arterias del pie (dorsal pedia y tibial posterior) están comunicadas por el arco plantar:

- ITB derecho: presión sistólica más alta del tobillo derecho (pedia o tibial posterior) / presión sistólica más alta de ambos brazos (derecho o izquierdo), véase la Figura 8.
- ITB izquierdo: presión sistólica más alta del tobillo izquierdo (pedia o tibial posterior) / presión sistólica más alta de ambos brazos (derecho o izquierdo).

Se ha sugerido que una fórmula modificada del ITB tomando la más baja de las presiones del pie (dorsal pedia o tibial posterior) tendría una mayor sensibilidad para detectar individuos con alto riesgo cardiovascular (52). Por otro lado, cuando el ITB se usa para estratificar el riesgo cardiovascular, el ITB más bajo entre ambas piernas debería ser usado como marcador de eventos cardiovasculares y mortalidad (51).



Figura 7. Medición del índice tobillo-brazo con técnica Doppler. Detalle de la medición de la presión sistólica Doppler en la arteria tibial posterior. Fuente: propia.

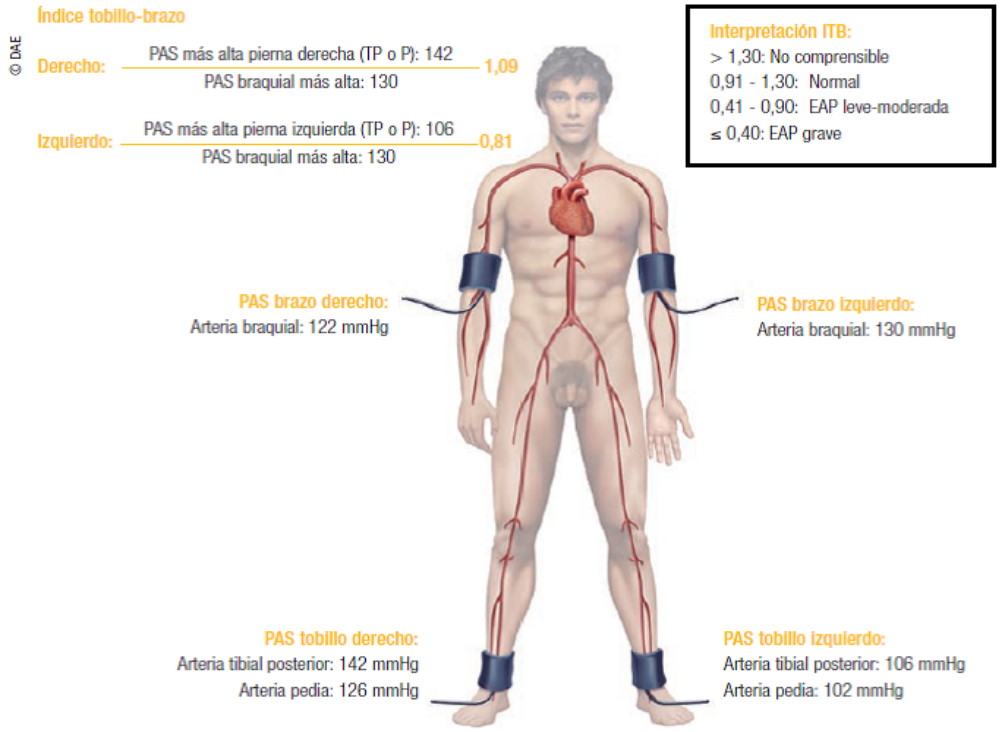


Figura 8. Cálculo e interpretación del índice tobillo-brazo Doppler.
PAS: presión arterial sistólica, TP: arteria tibial posterior, P: arteria dorsal pedia.
Fuente: modificado de Herráiz-Adillo y cols. (53).

Precisión diagnóstica. A pesar de ser considerada la prueba no invasiva de referencia, la precisión diagnóstica del ITB Doppler no es perfecta y varía ampliamente en función de la prueba de referencia, la población de estudio, el punto de corte utilizado y la técnica usada para detectar el flujo arterial. Así, una revisión sistemática mostró que el rango de sensibilidades y especificidades del ITB Doppler para detectar EAP era de 15-79% y 83-99%, respectivamente (54). Cuando es comparado con métodos de imagen incluyendo ultrasonido color Dúplex, angiorresonancia magnética o angiografía, un ITB ≤ 0,9 obtiene alta especificidad (83%-99%), pero solo moderada sensibilidad (69%-79%) para detectar estenosis arteriales > 50% (55-60). En este sentido, un reciente metaanálisis ha demostrado una sensibilidad y especificidad global del 75% y 86%, respectivamente, al comparar el ITB Doppler con la angiografía (61). Se han documentado sensibilidades más bajas (53%-70%) en los pacientes ancianos (62), diabéticos (55, 63, 64) y en las lesiones que afectaban a arterias distales (58)[Lijmer, 1996, ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease]. A pesar de ello, sensibilidades del 100% han sido documentadas cuando el punto de corte se establece en 1,00 (65). Aunque un punto de corte de 0,90 continúa siendo el más comúnmente utilizado, éste no debería considerarse como un marcador binario de EAP. Así, la interpretación del ITB debería hacerse en base a la probabilidad pre-test, debiendo considerarse los valores entre 0,90 y 1,00 como limítrofes.

Indicaciones. Según las guías del *American College of Cardiology* (ACC) y la AHA actualizadas en 2011 (66), el ITB debería ser medido en todos los pacientes con sospecha de EAP, definida por uno o más de los siguientes criterios:

- Sintomatología del miembro inferior asociada al esfuerzo.
- Úlceras que no cicatrizan.
- Edad ≥ 65 años.
- Edad ≥ 50 años con historia de diabetes o tabaco.

Las guías sobre diagnóstico y tratamiento de la EAP de la *European Society of Cardiology* (ESC) de 2017 también han publicado recomendaciones sobre a quién realizar el ITB Doppler (67).

En España, se ha validado la herramienta REASON (68) (*REgicor and Artper Score fOr aNkle brachial index screening)* que indica en qué pacientes debería realizarse el ITB en función de la edad, sexo, historia de tabaquismo y presión arterial sistólica y diastólica. Con respecto a las guías de las TASC II, esta herramienta mejora la especificidad en la predicción de ITB ≤ 0,9 (47% vs 38%), con similar sensibilidad (90%), lo que permitiría disminuir la población diana a estudiar (63% vs 55%).

1.7.2.1.2 Índice tobillo-brazo oscilométrico

Aunque el ITB Doppler es una técnica no invasiva, accesible, y barata, la medición simultánea de la presión en los cuatro miembros no es viable. Además, requiere cierta curva de aprendizaje y se necesitan hasta 15-20 minutos para su realización (69, 70), limitando por tanto la implementación del ITB Doppler en la práctica diaria. El ITB medido por oscilometría, que es la técnica que usan muchos de los actuales aparatos de medición automática de la presión arterial, podría superar esas limitaciones, ya que es un método simple, rápido, totalmente automático, exento del sesgo de observación, con poca curva de aprendizaje y que permite la medición simultánea de la presión arterial sistólica en los cuatro miembros, lo que lo convierte en una herramienta potencialmente más adecuada para el uso general y el despistaje poblacional de la EAP.

Existe controversia sobre la validez del método oscilométrico en la detección de la EAP. Primero, una limitación sería la incapacidad del oscilómetro para medir presiones sistólicas por debajo de 50-80 mmHg (71, 72), con una prevalencia de dicha incapacidad que en pacientes con EAP avanzada va del 11% (73) al 44% (72). Segundo, parece existir una sobreestimación de las presiones oscilométricos en el tobillo para el rango de presiones bajas (74). Tercero, aunque un metaanálisis observó un buen grado del acuerdo entre el ITB Doppler e ITB oscilométrico (media de diferencias ± desviación estándar = 0,020 ± 0,018; P = 0,30), las diferencias absolutas entre métodos sí fueron significativas (0,048 ± 0,009; P < 0,01) (75). Cuarto, aunque existe cierta discrepancia, parece que el ITB oscilométrico podría tener peor reproducibilidad que el ITB Doppler, con coeficientes de variación que van desde el 5,1% (74) al 20,2% (76) para el ITB oscilométrico y desde el 4,7% (77) al 13,0% (78) para el ITB Doppler. Sin embargo, otros trabajos han encontrado mejor reproducibilidad en el oscilómetro, especialmente cuando se usa medición simultánea con cuatro manguitos (79). No obstante, un trabajo que comparó en población con claudicación intermitente el

ITB Doppler e ITB oscilométrico cuando ambas técnicas eran realizadas por médicos con poca experiencia y tomando como prueba de referencia la angiografía, encontró mejor sensibilidad y especificidad en el ITB oscilométrico que en el ITB Doppler (97% sensibilidad, 89% especificidad vs 95% sensibilidad, 56% especificidad), lo que sugiere que podría ser una mejor herramienta diagnóstica para el uso general y el despistaje poblacional (80).

Fisiología. Ya en 1885 el fisiólogo francés Marey observó que al introducir el brazo dentro de una cámara a presión, la presión de la cámara fluctuaba con el pulso del paciente. Asimismo, observó que la amplitud de las oscilaciones variaba con la presión de la cámara. La medición de la presión por oscilometría se realiza con un manguito inflable provisto de un sensor, que recoge las oscilaciones de presión mientras el manguito se desinfla. Posey y cols. (1969) y Ramsey (1979) demostraron que las oscilaciones de máxima amplitud se correspondían con la presión arterial media. En la actualidad, la presión arterial sistólica y diastólica se obtienen a través de algoritmos específicos. En el algoritmo de máxima amplitud, la presión sistólica se sitúa en un punto donde las oscilaciones son un porcentaje fijo de la máxima oscilación, que empíricamente según registros de presión intraarterial se correspondería con Oscilación a presión sistólica / Oscilación máxima = 0,55. De forma análoga, la presión diastólica se correspondería con Oscilación a presión diastólica / Oscilación máxima = 0,85, véase la Figura 9. Otros algoritmos propuestos serían el de oscilometría derivativa, algoritmos de aprendizaje, algoritmos basados en modelos y algoritmos basados en el análisis de la morfología de pulso y tiempo de transito de pulso (81).

Técnica y cálculo. Una característica que distingue al ITB oscilométrico del ITB Doppler es la posibilidad de medir simultáneamente las presiones arteriales sistólicas en los cuatro miembros, mejorando la reproducibilidad (79) y la precisión diagnóstica (75) con respecto a la técnica de mediciones consecutivas. En este sentido, habría que distinguir aquellos aparatos específicamente diseñados para la medición del ITB, de los convencionales. Los primeros, pueden conseguir una perfecta simultaneidad en la medición de las presiones entre los cuatro miembros eliminando incluso la variabilidad de la presión arterial inherente a cambios respirofásicas y que pude llegar hasta 10 mmHg (82). Por el contrario, una técnica con cuatro oscilómetros convencionales trabajando al tiempo, aunque puede eliminar gran parte de la variabilidad de las mediciones consecutivas debida a factores ambientales o emocionales (ansiedad inicial, cansancio final, cambio de posición del paciente al recolocar el manguito, estresantes externos, etc.), no garantiza la perfecta simultaneidad. A pesar de ello, Verberk y cols. en un metaanálisis no encontraron diferencias significativas entre los aparatos específicamente diseñados para la medición del ITB y los convencionales, aunque hubo una tendencia hacia una mejor precisión en los primeros, que al menos parcialmente se explicaba por la medición simultánea (75).

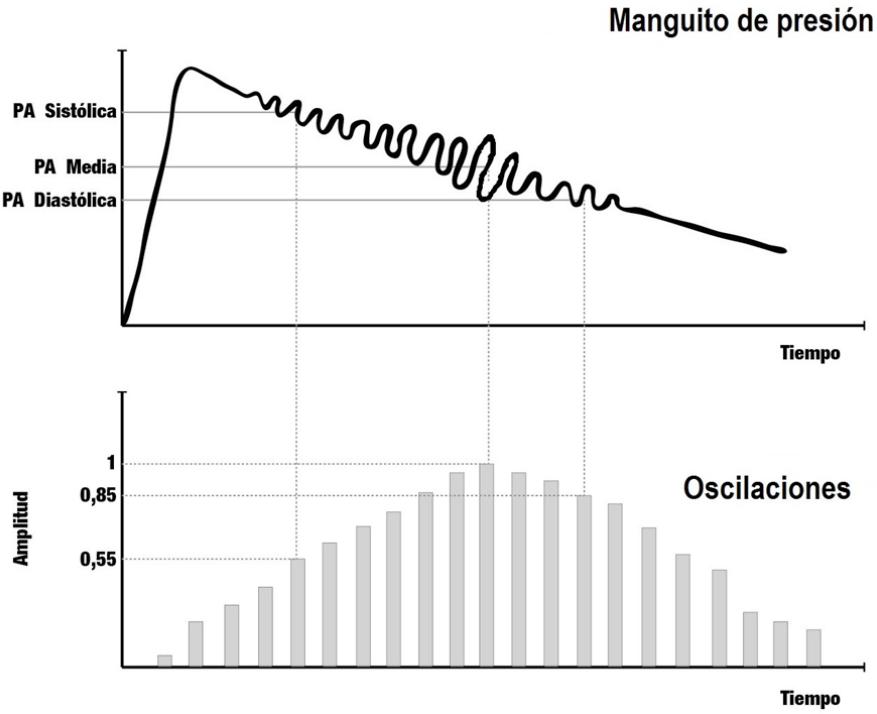


Figura 9. Medición de la presión arterial según el algoritmo de máxima amplitud oscilométrica.
Fuente: propia.

En segundo lugar, debido a la rapidez y simplicidad del método oscilométrico, es posible realizar mediciones múltiples, mejorando la precisión de las mediciones. Así, en el estudio *Atherosclerosis Risk in Communities*, se encontró que el 95% IC del ITB cuando se realizaban una, dos o tres mediciones era ± 0,21, 0,15 y 0,12 respectivamente (83), por lo que dos mediciones parece ser un buen compromiso entre precisión y factibilidad.

A través del oscilómetro, solo es posible medir una presión a nivel del tobillo, sin poder distinguir entre la arteria dorsal pedia o tibial anterior como en la técnica Doppler. El cálculo del ITB oscilométrico es:

- ITB derecho: presión sistólica del tobillo derecho / presión sistólica más alta de ambos brazos (derecho o izquierdo), véase la Figura 10.
  En el ejemplo: 142 / 110 = 1,290
- ITB izquierdo: presión sistólica del tobillo izquierdo / presión sistólica más alta de ambos brazos (derecho o izquierdo).
  En el ejemplo: 147 / 110 = 1,336

La Figura 10 muestra la medición del ITB oscilométrico a través de cuatro oscilómetros no específicamente diseñados para la medición del ITB trabajando simultáneamente. Este esquema es el que ha sido utilizado en la presente tesis para la medición del ITB oscilométrico.



Figura 10. Medición del índice tobillo-brazo oscilométrico a través de cuatro oscilómetros no específicamente diseñados para la medición del índice tobillo-brazo.
Fuente: propia.

Precisión diagnóstica. En el informe de la AHA *Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index*, el rango de sensibilidad y especificidad del ITB oscilométrico para detectar la EAP fue de 29-93% y 96-98%, respectivamente (51). Verberk y cols. en un metaanálisis que comparaba el ITB oscilométrico con el ITB Doppler como prueba de referencia para detectar la EAP mostró una sensibilidad y especificidad global del 69% y 96%, respectivamente (75). Sin embargo, dicho metaanálisis no usó el método *Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic* (HSROC) que es considerado actualmente el enfoque de análisis multivariable más riguroso, por lo que ha podido aportar estimadores globales de sensibilidad y especificidad sesgados (84).

Indicaciones. No se hace mención explícita a la oscilometría como método útil para determinar el ITB ni en las guías del ACC/AHA de 2005 (1), ni en la actualización de 2011 (66), ni en la guías de la ESC (85).

1.7.2.1.3. Índices tobillo-brazo alternativos

Otras técnicas potencialmente útiles en la determinación del ITB serían: pletismografía (86), fotopletismografía (87), auscultación (88) y palpación de pulso (89). La pletismografía puede ser una técnica poco factible fuera de los laboratorios de vascular. En la fotopletis-

mografía, un sensor es posicionado en el primer dedo o en el dorso del pie recogiendo las variaciones de flujo durante el desinflado del manguito de presión. Aunque se ha visto buena correlación con el ITB Doppler, el grado de acuerdo es solo moderado, la reproducibilidad no ha sido documentada y además esta técnica está muy influenciada por la temperatura debido a la vasoconstricción periférica (87). El método por auscultación infraestima las presiones en comparación con la técnica Doppler (–15,2 mmHg) y además no puede ser usado hasta en el 40% de los pacientes debido a sonidos de Korotkoff inaudibles (88). Finalmente, en comparación con la técnica Doppler, la palpación ha documentado sensibilidades y especificidades del 88% y 75-82% respectivamente, infraestimando el ITB (–0,14) (89).

1.7.2.2. Índice dedo-brazo

El índice dedo-brazo (IDB) compara las presiones sistólicas de las arterias colaterales del 1º dedo del pie con las presiones de las arterias braquiales del brazo. La principal ventaja de este índice radica en que constituye una medida más adecuada de la perfusión del pie cuando existe calcificación, debido a que las arterias colaterales del dedo se ven poco afectadas por la misma. Está indicado cuando el ITB es mayor de 1,4 o cuando las presiones sistólicas en el pie son > 250 mmHg. Normalmente, las presiones sistólicas en el dedo son 30 mmHg más bajas que en el tobillo y el IDB se considera patológico cuando es < 0,70. Para su realización, se pueden utilizar aparatos automáticos basados en la técnica fotopletismográfica o la técnica manual con sonda Doppler, véase la Figura 11.

Según las guías de práctica clínica de la ACC/AHA esta técnica debería usarse para establecer el diagnóstico de la EAP cuando ésta es sospechada pero el ITB no es fiable debido a la presencia de arterias no comprimibles (habitualmente pacientes con diabetes evolucionada y edad avanzada), (Nivel de Evidencia B) (66).

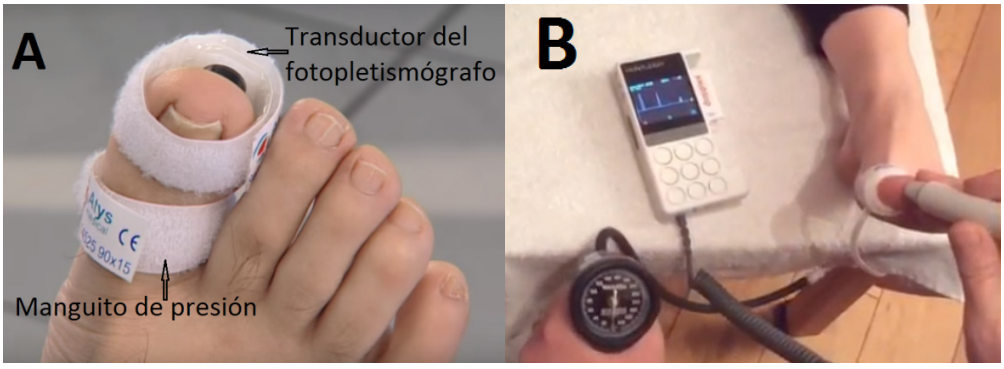


Figura 11. Medición del índice dedo-brazo con técnica fotopletismográfica (A) y con técnica Doppler manual (B). Fuente: propia.

1.7.2.3. Test de la polea en el tobillo y en el primer dedo

El test de la polea del tobillo o *ankle pole test* permite intuir cuál es la presión sistólica arterial en una arteria del tobillo cuando dicha arteria es incompresible debido a calcificación arterial. Para realizarlo, el paciente debe permanecer en decúbito supino, representando la línea axilar anterior (se corresponde con el ventrículo izquierdo) el nivel 0 basal de presión. La sonda Doppler se coloca en la arteria del pie a explorar (habitualmente la arteria más audible), y progresivamente se eleva la pierna del paciente hasta que la señal Doppler desaparece. La distancia desde el punto de desaparición de la señal Doppler hasta la línea basal puede convertirse en mmHg de presión conociendo que la densidad de la sangre es 1,055 g/cm^3 y la densidad del mercurio 13,54 g/cm^3. Por tanto, cada cm por encima del nivel basal se corresponde con 0,78 mmHg (10 mm x 1,055 / 13,54 = 0,78 mmHg). Un estudio encontró una sensibilidad del 95% y especificidad del 73% para detectar isquemia crítica al compararlo con angiografía (90).

De manera análoga, se puede realizar el test de la polea en el primer dedo del pie o *toe pole test,* véase la Figura 12. En esta técnica se usa un manguito adaptado al dedo del pie (anchura = 2 cm) y un láser Doppler para monitorizar la perfusión tisular. Al alcanzarse un nivel más alejado del corazón, tiene la ventaja de que puede medirse un rango de presiones más alto que con el test de la polea del tobillo (55-70 mmHg vs 45 mmHg) (91).

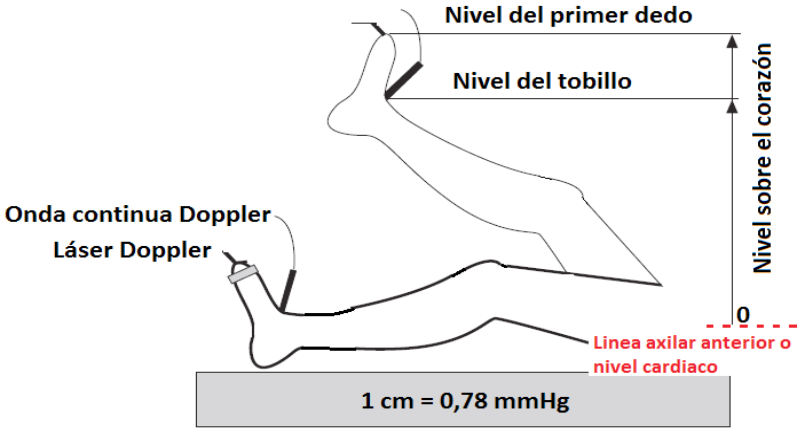


Figura 12. Test de la polea en el tobillo y primer dedo del pie.
Fuente: modificado de Pahlsson y cols. (91).

1.7.2.4. Claudicometría en tapiz rodante, flexión plantar activa y test de los 6 minutos

Básicamente, la claudicometría consiste en la comparación del ITB basal del paciente con el ITB tras la realización de ejercicio en tapiz rodante, pudiendo poner de manifiesto lesiones no detectadas en un estudio en reposo. En pacientes de edad avanzada con miedo al tapiz rodante, otra opción es hacer el test de la marcha de los 6 minutos que puede ser una medida más indicativa de la capacidad para caminar durante la vida diaria, es fiable y presenta sensibilidad al cambio en la capacidad de marcha tras intervenciones basadas en el ejercicio (92). Otro test útil es el de flexión plantar o elevación de talones que consiste

en, desde la posición de bipedestación, elevar los talones poniéndose de puntillas 50 veces o hasta que aparece la claudicación, correlacionándose adecuadamente sus valores con el test de esfuerzo clásico (93).

En el individuo normal, durante el ejercicio, la presión arterial se incrementa en la circulación central y se produce una vasodilatación en los músculos ejercitados de las piernas, llevando a una ligera caída del ITB inmediatamente después del ejercicio, con recuperación de los valores normales tras 1-2 minutos de reposo. En el paciente con EAP, la presión arterial en el tobillo tras el ejercicio se reduce de forma más marcada que en el paciente sano, y el tiempo de recuperación de los valores basales de ITB está incrementado, correlacionándose con la severidad de la EAP. Así, una recuperación de al menos el 90% del valor basal de ITB en los primeros 3 minutos post-ejercicio descarta la EAP con un 94% de especificidad (94). Por otro lado, un descenso de la presión del tobillo > 30 mmHg o un descenso > 20% del ITB basal tienen valor diagnóstico para la EAP.

Se conocen cuatro patrones típicos en la claudicometría:

- Normal: se recupera la presión arterial basal en pocos minutos.
- Lesiones a un solo nivel: caída significativa de la presión, sin llegar por lo general a perderse el flujo arterial, con recuperación de los valores basales de presión en 2-6 minutos.
- Lesiones multisegmentarias: descenso profundo en la presión maleolar, que se mantiene baja o no registrable hasta por 12 minutos.
- Isquemia profunda: pérdida de la señal arterial distal, que tarda más de 15 minutos en recuperarse.

Según las guías de la ACC/AHA (1):

- El test de esfuerzo en tapiz rodante proporciona la más objetiva evidencia de la magnitud de la limitación funcional de la claudicación y permite conocer la respuesta a la terapia (Nivel de Evidencia B).
- Un protocolo de ejercicio estandarizado en tapiz rodante debería usarse para conocer la reproducibilidad de la distancia recorrida libre de dolor y la máxima distancia recorrida (Nivel de Evidencia B).
- El test de esfuerzo en tapiz rodante con mediciones del ITB pre y post-ejercicio es útil en la distinción de la claudicación arterial de la no arterial (“pseudoclaudicación”) (Nivel de Evidencia B).
- El test de esfuerzo en tapiz rodante se debería realizar en los pacientes con claudicación que van a realizar una terapia de ejercicio para conocer la capacidad funcional, las limitaciones al ejercicio de origen no vascular, y la seguridad del ejercicio (Nivel de Evidencia B).
- El test de los 6 minutos puede ser adecuado para conocer la limitación funcional de la claudicación y la respuesta a la terapia en los pacientes con miedo al tapiz rodante (Nivel de Evidencia B).

1.7.2.5. Medición de la presión de oxígeno transcutánea

La medición de la presión de oxígeno transcutánea (TcPO2) es un método no invasivo que permite cuantificar la oxigenación tisular, siendo especialmente útil en grados avanzados de EAP para la evaluación de la isquemia cutánea. Un valor en decúbito supino por encima de 30 mmHg es un factor predictivo de cicatrización tisular y por el contrario, un valor inferior a 10 mmHg (o 45 mmHg en bipedestación) traduce isquemia crítica (95). El TcPO2 proporciona información útil para indicar la cirugía de revascularización, definir el nivel de amputación, y conocer el beneficio obtenido por la terapia farmacológica o de revascularización. Además, es ampliamente usado en los trastornos tróficos de los pacientes diabéticos (96).

1.7.2.6. Test de hiperemia reactiva

El test de hiperemia reactiva o *post-occlusive reactive hyperaemia* (PORH) mide los cambios en la microcirculación tisular después de provocar una hiperemia distal en la extremidad a estudio mediante la inducción previa de isquemia. La isquemia se consigue colocando un manguito de presión en el muslo, inflado unos 30-50 mmHg por encima de la presión sistólica, durante 3-5 minutos. Durante todo el proceso se mide la microcirculación local con un monitor de perfusión láser Doppler. Durante la fase de isquemia debida al manguito de presión la microcirculación tisular es interrumpida, recuperándose en pocos minutos valores de microcirculación por encima de los basales (hiperemia). En los pacientes con EAP, el tiempo que trascurre hasta conseguir la hiperemia está incrementado. Un estudio encontró que los mejores predictores de EAP eran (97), véase la Figura 13:

- tRF: *time to resting flux* o tiempo que se tarda en alcanzar los valores de flujo basales medidos desde que se interrumpe la compresión.
- tMF: *time to maximum flux* o tiempo que se tarda en alcanzar los valores de flujo máximos.
- tHR: *time to half recovery of PORH* o tiempo que el flujo decreciente tarda en alcanzar la mitad del valor basal desde que cesa la isquemia.

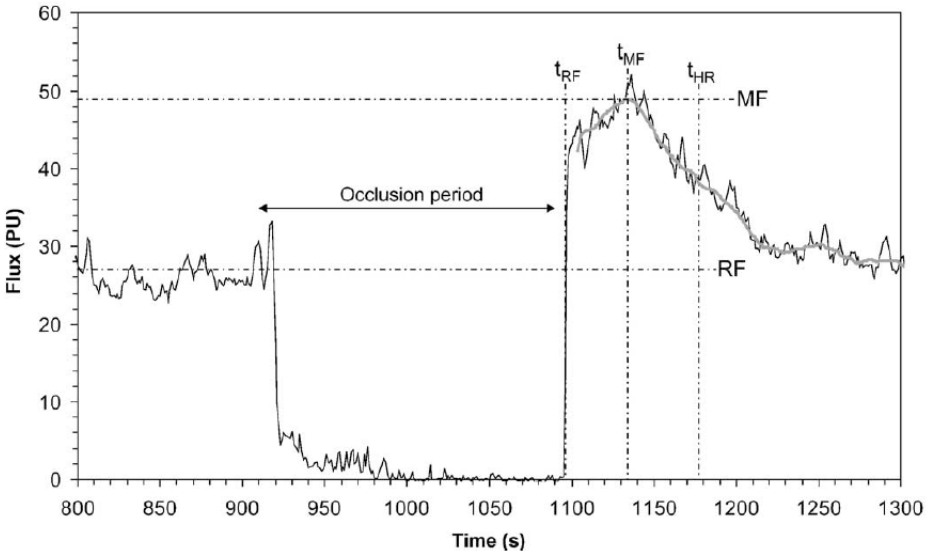


Figura 13. Test de hiperemia reactiva.
tRF (time to resting flux o tiempo hasta el flujo de reposo*), tMF (time to maximum flux* o tiempo hasta el flujo máximo*), tHR (time to half recovery of post-occlusive reactive hyperaemia* o tiempo de semirrecuperación del valor basal*), MF (maximum flux* o flujo máximo*), RF (resting flux* o flujo de reposo*).* Fuente: tomado de Morales y cols. (97).

1.7.2.7. Medición de las presiones segmentarias

Consiste en la medición de la presión arterial sistólica a través de manguitos colocados a distintos niveles (brazo, muslo proximal, muslo distal, pantorrilla proximal y pantorrilla distal a la altura del tobillo) con técnica Doppler o pletismográfica, proporcionando una aceptable aproximación topográfica de las lesiones (98). Un gradiente entre manguitos contiguos, o entre manguitos en la misma posición entre ambas piernas, mayor de 20 mmHg se considera patológico. Tiene la ventaja de que permite localizar la zona anatómica donde se encuentra la obstrucción y permite cuantificar la intensidad de la afectación hemodinámica, pero al igual que el ITB, puede no ser preciso cuando existe cierto grado de calcificación, véase la Figura 14.

Según las guías de práctica clínica de la ACC/AHA esta técnica es útil para establecer el diagnóstico inicial de la EAP cuando la localización anatómica de la EAP en el miembro inferior es requerida para programar un plan terapéutico (Nivel de Evidencia B) (66).

1.7.2.8. Registro de las ondas de volumen de pulso

El registro de las ondas de volumen de pulso o *pulse volumen recording* (PVR) se basa en el registro pletismográfico de los cambios de volumen que se producen en el miembro inferior debido al flujo arterial pulsátil. Aunque tiene la ventaja de que permite conocer la irrigación incluso en presencia de calcificación, solo proporciona una medida cualitativa del flujo (no cuantitativa), es menos precisa en los segmentos más distales y puede ser anormal en pacientes con bajo volumen de eyección cardiaco. En un paciente normal, la

onda de volumen de pulso muestra una morfología similar al flujo arterial pulsátil, con un ascenso rápido sistólico, descenso rápido y una muesca dícrota prominente en la mitad de la onda descendente, véase la Figura 14.

Según las guías de práctica clínica de la ACC/AHA esta técnica podría ser usada para establecer el diagnóstico inicial de la EAP y evaluar su localización y severidad, así como para realizar el seguimiento tras una terapia de revascularización, (Nivel de Evidencia B) (1).

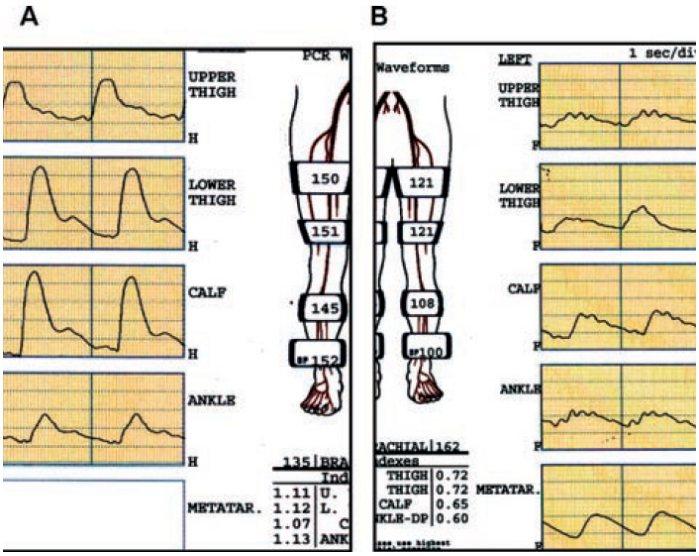


Figura 14. Estudio de las presiones segmentarias y onda de volumen de pulso.
A) Estudio normal: ondas de volumen de pulso con onda dícrota. Índices segmentarios > 1 en todas las localizaciones. B) Oclusión iliaca: aplanamiento de ondas de volumen de pulso e índices < 1 desde muslo proximal. Fuente: tomado de Serrano-Hernando y cols. (99).

1.7.2.9. Análisis de la curva Doppler continua

El análisis de la curva Doppler continua o *continuous-wave Doppler ultrasound* permite conocer las características del flujo, cuantificar su velocidad y analizar la morfología de la curva espectral, dando idea de la repercusión hemodinámica de las lesiones.

Las arterias normales muestran una curva denominada de alta resistencia, trifásica, con un primer componente sistólico alto (*systolic forward-flow phase*), una breve inversión en la sístole tardía debida a las resistencias periféricas (*late-systolic reverse-flow phase*) y un tercer componente positivo y bajo (*diastolic forward-flow phase*) debido a la elasticidad arterial, que puede estar ausente en edades avanzadas dando una curva bifásica (100), véase la Figura 15. El hallazgo de una curva normal trifásica en la arteria femoral común virtualmente excluye una obstrucción > 50%. En las estenosis ligeras-moderadas, la curva se vuelve bifásica, con pérdida de la fase invertida y, en las estenosis severas, la curva es monofásica con un ascenso aislado con amplitud disminuida. Las estenosis significativas modifican la curva espectral tanto en la zona estenótica como en los segmentos proximales y distales

a la misma. En la zona proximal se producen signos de "freno" por aumento de resistencia, con disminución de velocidades sistólicas y diastólicas. En la zona estenótica, se produce un aumento de la velocidad sistólica o ausencia de flujo en las oclusiones totales, y en la zona distal a la oclusión, la curva pierde velocidad y pulsatilidad, con una imagen "tardus-parvus" o de flujo amortiguado.

Una medida muy usada es el índice de pulsatilidad, que se define como la velocidad sistólica pico menos la velocidad diastólica mínima dividido por la velocidad media del flujo. Normalmente, en las piernas, este índice disminuye hacia los segmentos distales (101).

Índice de pulsatilidad = (velocidad sistólica – velocidad diastólica) / velocidad media

Un descenso del índice de pulsatilidad entre dos segmentos contiguos indica una obstrucción al flujo entre esos dos puntos y se correlaciona con el grado de severidad de la obstrucción. Una limitación es la "normalización del pulso" que puede ocurrir en segmentos distales a una obstrucción, llevando a un descenso en la sensibilidad del test (102). Además, el test presenta una baja especificidad para los segmentos aorto-iliacos en comparación con los femorales (103). No obstante, el test mantiene su utilidad en presencia de calcificación arterial.

Según las guías de práctica clínica de la ACC/AHA esta técnica podría ser usada para establecer con precisión la localización y severidad de la EAP, realizar un seguimiento de la evolución de la EAP y para cuantificar el resultado después de terapias de revascularización, (Nivel de Evidencia B) (1).

1.7.2.10. Ultrasonidos Dúplex

Esta técnica no invasiva permite localizar y cuantificar el grado de obstrucción de la EAP. Se denomina Dúplex ya que permite captar no solo el espectro de ondas de flujo del Doppler sino también visualizar la imagen bidimensional en tiempo real de los vasos analizados. A través del análisis hemodinámico con la función Doppler, permite conocer la velocidad sistólica pico dentro de la obstrucción y compararla con la del segmento proximal a la obstrucción, así como conocer la presencia de turbulencia y la preservación de la pulsatilidad.

Los criterios diagnósticos de Strandness para la EAP de los miembros inferiores son (104):

- Normal: curva trifásica, aunque puede ser bifásica ocasionalmente en personas ancianas, sin ensanchamiento espectral.
- Estenosis < 20% (irregularidades de la pared): curvas normales, pero con ensanchamiento del espectro.
- Estenosis 20-49%: mantiene las curvas normales, pero existe un marcado ensanchamiento espectral y un aumento del pico sistólico de velocidad (PSV) superior al 30% respecto a la arteria proximal normal.
- Estenosis 50-99%: pérdida del componente diastólico de la curva (curva monofásica), aumento del PSV superior al 100% y marcado ensanchamiento espectral.
- Oclusión: ausencia de relleno con color y de flujo con el Doppler pulsado.

En general, la medida más precisa es el PSV, encontrándose que una ratio > 2 (la velocidad del flujo en la estenosis es más del doble que en el segmento proximal) predice una estenosis > 50% (105). La sensibilidad diagnóstica del ultrasonido Dúplex para detectar estenosis > 50% cuando la especificidad es del 95% es del 93% en la técnica color y del 83% en la técnica sin color (106). La presencia de vasos tortuosos, severa calcificación, obesidad severa y gas abdominal dificulta la visualización de los vasos aorto-iliacos con reducción de la precisión diagnóstica. Además, la presencia de una obstrucción proximal disminuye la sensibilidad para evaluar obstrucciones más distales.

Según las guías de práctica clínica de la ACC/AHA esta técnica es útil para (1):

- Conocer la localización anatómica y el grado de obstrucción de la EAP, (Nivel de Evidencia A).
- Está recomendada para el seguimiento tras el baipás fémoro-poplíteo y fémoro-tibial con injerto venoso, (Nivel de Evidencia A).
- Puede ser útil para seleccionar candidatos a intervención endovascular, (Nivel de Evidencia B).
- Puede ser útil para seleccionar candidatos a baipás quirúrgico y para seleccionar los lugares anatómicos para la anastomosis, (Nivel de Evidencia B).
- Su uso no está bien establecido para evaluar la permeabilidad a largo plazo de la angioplastia transluminal percutánea, (Nivel de Evidencia B).
- Puede ser útil para el seguimiento tras el baipás fémoro-poplíteo con injerto sintético, (Nivel de Evidencia B).

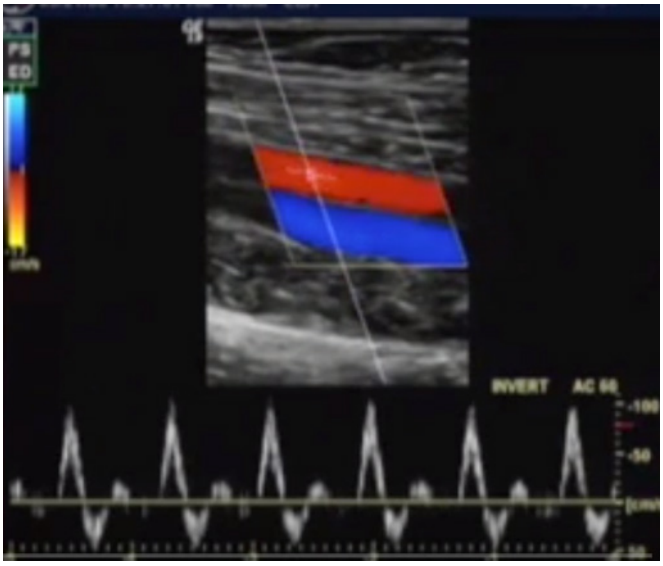


Figura 15. Morfología de curva espectral trifásica, mostrando una arteria femoral normal.
Fuente: propia.

1.7.2.11. Angiografía tomográfica computerizada

La angiografía tomográfica computerizada, angio-TC o *computed tomographic angiography* (CTA) puede considerarse una técnica muy prometedora en la monitorización no invasiva de la EAP. El angio-TC multicorte permite evaluar el árbol arterial completo, proporcionando imágenes en 3 dimensiones que pueden rotarse para obtener imágenes oblicuas, lo que permite evaluar las lesiones excéntricas (107), véase la Figura 16. Además, permite evaluar la pared y el lumen arterial, así como los tejidos adyacentes, pudiendo diagnosticar compresiones vasculares, atrapamientos o quistes adventiciales y establecer la correcta localización y severidad de la estenosis. Aunque es una técnica no invasiva, lo que evita complicaciones como el pseudoaneurisma o las fístulas arteriovenosas asociadas a la arteriografía de sustracción digital con contraste intraarterial, requiere el uso de contraste ionizado intravenoso y radiación. Habitualmente, requiere menos radiación, menos tiempo de ejecución (pocos minutos), y es más barata que la angiografía por sustracción digital y puede ser más coste-efectiva que la angiorresonancia.

El angio-TC ha demostrado una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100% para detectar oclusiones (108), y un rango de sensibilidad del 89-100% y de especificidad del 92-100% para detectar estenosis > 50% (107, 109, 110).

Según las guías de práctica clínica de la ACC/AHA esta técnica (1):

- Puede ser considerada para evaluar la localización anatómica y presencia de estenosis significativa en pacientes con EAP, (Nivel de Evidencia B).
- Puede usarse como sustituto de la angiorresonancia cuando aquella esté contraindicada, (Nivel de Evidencia B).

1.7.2.12. Angio-resonancia nuclear magnética

La angio-resonancia nuclear magnética, angio-RNM o *magnetic resonance angiography (MRA)* permite conocer el lugar anatómico y severidad de la estenosis en la EAP sin el uso de radiación ionizante, véase la Figura 16.

Entre las limitaciones de esta técnica encontramos la sobreestimación del grado de estenosis por turbulencia, por pérdida de señal debida a flujo colateral retrógrado o por artefactos provocados por *clips* o *stents* metálicos. Además, esta técnica no puede ser realizada en pacientes portadores de desfibriladores o marcapasos y han sido documentados casos de insuficiencia renal secundarios al contraste con gadolinio.

Un metaanálisis que comparó la angio-RNM con la arteriografía por catéter obtuvo sensibilidades y especificidades en el rango de 90-100% para detectar estenosis > 50%, y esta precisión aumentaba cuando se usaba contraste con gadolinio (111).

Según las guías de práctica clínica de la ACC/AHA esta técnica (1):

- Es útil para evaluar la localización anatómica y presencia de estenosis significativa en pacientes con EAP, (Nivel de Evidencia A).

- Debería ser realizada con contraste con gadolinio, (Nivel de Evidencia B).
- Es útil para seleccionar pacientes candidatos a intervención endovascular, (Nivel de Evidencia A).
- Puede ser útil para seleccionar pacientes candidatos a baipás quirúrgico y para seleccionar los lugares de elección de la anastomosis quirúrgica, (Nivel de Evidencia B).
- Puede ser considerada para la evaluación postrevascularización (endovascular o baipás quirúrgico), (Nivel de Evidencia B).

1.7.2.13. Arteriografía

La arteriografía continúa siendo la prueba de referencia en el diagnóstico de la EAP, aunque progresivamente se está viendo desplazada por técnicas no invasivas como el angio-TC y la angio-RNM, que además presentan mejor rendimiento en ciertas situaciones como la isquemia crítica con bajo flujo anterógrado por debajo de la rodilla, véase la Figura 16. A pesar de ello, la arteriografía también está evolucionando, permitiendo la arteriografía de sustracción digital eliminar los artefactos debidos a estructuras óseas y estructuras de alta densidad, lo que mejora la definición del árbol arterial. Además, la miniaturización de los catéteres ha disminuido el riesgo de iatrogenia y permite acercarse más a la zona a explorar, mejorando la definición y disminuyendo la cantidad de contaste a utilizar.

La arteriografía continúa siendo el estudio preoperatorio más usado, ya que permite la visualización completa de todo el lecho vascular afectado, establece el flujo anterógrado/retrógrado y las características morfológicas de la lesión y puede ser utilizada intraoperatoriamente.

El principal inconveniente de la arteriografía es que se trata de una técnica invasiva, con riesgo de disección, perforación, embolización iatrógena, sangrado e infección. Además, requiere el uso de radiación ionizante y contraste, que se ha asociado a reacciones alérgicas graves y nefrotoxicidad. El uso de hidratación previa al contraste, n-acetilcisteína y contraste de baja osmolaridad parece reducir el riesgo de afectación renal (112). Puesto que algunas complicaciones no son evidentes hasta días después de la arteriografía con contraste, se recomienda una vigilancia estrecha del paciente durante 2 semanas.

Según las guías de práctica clínica de la ACC/AHA (1):

- La arteriografía da información detallada del árbol arterial y está indicada para la evaluación de los pacientes con EAP cuando está contemplada la revascularización, (Nivel de Evidencia B).
- Antes de su realización, debería conocerse la historia de reacciones al contraste iodado del paciente, (Nivel de Evidencia B).
- Previo a la realización de intervenciones terapéuticas invasivas (percutáneas o quirúrgicas) debería realizarse un completo estudio del territorio vascular afectado (incluyendo imágenes de la lesión oclusiva, flujo de entrada y salida) a través de angiografía o a través de una combinación de angiografía y técnicas no invasivas, (Nivel de Evidencia B).
- La angiografía de sustracción digital es la técnica recomendada para los estudios con contraste por encima de las técnicas convencionales sin sustracción, (Nivel de Evidencia A).

- La arteriografía debería mostrar las arterias iliacas, femorales y bifurcaciones tibiales evitando el solapamiento de los vasos, (Nivel de Evidencia B).
- Cuando el arteriograma muestra una lesión ambigua, deberían obtenerse gradientes de presión transestenóticos e imágenes suplementarias anguladas, (Nivel de Evidencia B).
- Los pacientes con insuficiencia renal deberían recibir hidratación antes de recibir la angiografía con contraste y se debería valorar el uso de n-acetilcisteína, (Nivel de Evidencia B).

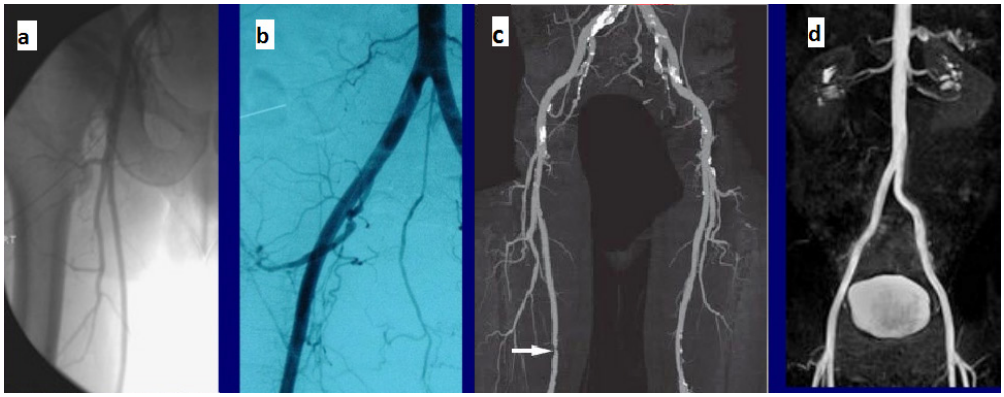


Figura 16. Imágenes del eje aorto-iliaco pertenecientes a: a) arteriografía convencional, b) arteriografía de sustracción digital, c) angiografía tomográfica computerizada y d) angio-resonancia nuclear magnética. Fuente: modificado de Nat Rev Cardiovasc Med © 2011 Nature Publishing

Tabla 3. Test diagnósticos invasivos y no invasivos en la enfermedad arterial periférica: ventajas y limitaciones.

Test diagnóstico	Ventajas	Limitaciones
Índice tobillo-brazo	Rápido y coste-efectivo en despistaje de la EAP Útil en la monitorización post-intervención	Calcificación
Índice dedo-brazo	Rápido y coste-efectivo en el despistaje de la EAP Útil en calcificación Evalúa perfusión del pie cuando la enfermedad de pequeño vaso se sospecha o está presente	Requiere manguitos adaptados Precisión operador-dependiente
Índice tobillo-brazo en tapiz rodante	Diferencia claudicación de pseudoclaudicación en sujetos con síntomas de esfuerzo Útil en diagnosticar EAP cuando el ITB es normal Proporciona información objetiva sobre la limitación funcional Proporciona información objetiva sobre la respuesta funcional a la terapia Ayuda a individualizar terapias en aquellos que inician un programa de ejercicio	Requiere tapiz rodante y personal especializado con protocolos de ejercicio
Presiones segmentarias	Útil en el diagnóstico de la EAP Proporciona localización anatómica de la EAP Predice supervivencia del miembro y cicatrización de úlceras Útil en la monitorización post-intervención	Calcificación
Registro de la onda de pulso	Útil en el diagnóstico de la EAP Predice resultados en isquemia crítica y riesgo de amputación Útil en la monitorización post-intervención	Medida cualitativa de perfusión Menos precisa en segmentos distales Puede ser anormal en pacientes con bajo volumen sistólico Menos precisa que otras pruebas no invasivas en la localización de la EAP

Ultrasonido Dúplex	Útil en el diagnóstico de la EAP Proporciona localización anatómica de la EAP Informa sobre la severidad de la estenosis Informa sobre los candidatos a revascularización endovascular o quirúrgica Útil en la monitorización post-intervención Coste-efectivo	Menos precisa en segmentos aorto-iliacos (obesidad, gas abdominal) Precisión disminuida en calcificación severa Sensibilidad disminuida para detectar estenosis distales a una estenosis proximal
Angio-tomografía computerizada	Define la anatomía y presencia de estenosis significativa Informa sobre los candidatos a revascularización endovascular o quirúrgica Seguimiento después de revascularización endovascular o quirúrgica (superado por el ultrasonido) Informa sobre otras alteraciones relacionadas con la EAP (aneurisma, atrapamiento poplíteo, quistes de la adventicia) *Clips* metálicos, *stents* y prótesis no artefactan los resultados Más rápido que angio-RNM	Requiere contraste iodado, pudiendo estar contraindicado en insuficiencia renal Requiere radiación ionizante
Angio- resonancia nuclear magnética	Define la anatomía y presencia de estenosis significativa Informa sobre los candidatos a revascularización endovascular o quirúrgica Informa sobre otras alteraciones relacionadas con la EAP (aneurisma, atrapamiento poplíteo, quistes de la adventicia)	Puede sobreestimar la estenosis No puede usarse en ciertos pacientes (marcapasos, desfibriladores, *stents,* intracraneales metálicos, *clips, coils*) Pacientes con filtrado glomerular < 30 ml/min/1.73 m^2 no deberían recibir contraste con gadolinio
Angiografía con catéter	Ha sido de elección en la evaluación previa a la revascularización Está siendo desplazada por la angio-TC y angio-RNM La angiografía con contrate puede ser realizada en procedimientos endovasculares	Método invasivo: asociada a sangrado, infección, embolismo y otras complicaciones del acceso vascular Alergia al contraste Insuficiencia renal por uso de contraste

EAP: enfermedad arterial periférica, ITB: índice tobillo-brazo, RNM: resonancia nuclear magnética. Fuente: traducido de Olin JW (113).

2

Planteamiento y objetivos

2.1. Planteamiento

Esta tesis doctoral parte de las siguientes propuestas o asunciones:

2.1.1. Gran magnitud de la EAP como problema de salud

La EAP es un indicador clínico de extensa aterosclerosis y afecta a casi uno de cada cinco individuos > 65 años (114). En España, las prevalencias acumuladas de EAP a los 50, 60 y 70 años llegan al 6,2%, 9,1%, y 13,1%, respectivamente (27). Aunque la EAP comparada con la cardiopatía isquémica y la enfermedad vascular cerebral tiene un menor impacto en la mortalidad, explicando solo el 1-2% de las muertes cardiovasculares (115), se acompaña de severa morbilidad con alteraciones de la movilidad, claudicación intermitente, isquemia crítica, amputación y depresión. Además, los individuos con EAP presentan un alto riesgo cardiovascular a expensas principalmente de infarto de miocardio e ictus, encontrándose supervivencias a los 10 años del 50% y 10% en los pacientes con claudicación intermitente e isquemia crítica del miembro inferior, respectivamente, en comparación con una supervivencia del 80% en los controles (1).

2.1.2. Importante infradiagnóstico e infratratamiento de la EAP

A pesar de que la EAP es considerada un fuerte predictor de morbilidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas, se estima que en España hasta el 80% de los casos permanecen sin diagnosticar (37), en parte debido a que solo un tercio o un cuarto de los pacientes con EAP tiene la sintomatología típica consistente en claudicación intermitente (116). Por otro lado, el ITB Doppler, que es considerado actualmente la prueba de referencia no invasiva, tiene limitaciones, ya que requiere de cierta curva de aprendizaje y tiempo en su realización, por lo que dicha prueba no es realizada de forma rutinaria en los Centros de Salud. Este infradiagnóstico lleva al infratratamiento de la EAP. Además, existe evidencia de que los FRCV están siendo controlados de una forma menos enérgica en la EAP en comparación con la cardiopatía isquémica (117).

2.1.3. Modificación del pronóstico de la EAP mediante el control estricto de los FRCV, el ejercicio y la terapia farmacológica

Las guías de la ACC/AHA de 2005 (66) y de la ESC de 2017 (67) enfatizan la necesidad de mejorar el control de los FRCV (tabaco, diabetes, dislipemia, hipertensión, sedentarismo y dieta aterogénica) y establecer programas de ejercicio en los pacientes con EAP, ya que esto podría mejorar la sintomatología, el riesgo cardiovascular y la mortalidad prematura. Por otro lado, las guías actualizadas de la ACC/AHA de 2011 (66) y de la ESC de 2017 (67) establecen que el uso de antiagregantes plaquetarios es beneficioso para reducir el riesgo de infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular en la EAP sintomática (Nivel de Evidencia A) (118). Sin embargo, mientras las guías de la ACC/AHA de 2011 establecen que la antiagregación podría ser útil en la EAP asintomática (Nivel de Evidencia C) (119), las nuevas guías de la ESC de 2017 no recomiendan su uso (Nivel de evidencia A).

2.1.4. La precisión diagnóstica del ITB oscilométrico en el diagnóstico de la EAP presenta gran heterogeneidad

Aunque son numerosos los trabajos que han estudiado la precisión diagnóstica del ITB oscilométrico en el diagnóstico de la EAP, existe gran variabilidad en los resultados, especialmente a nivel de sensibilidad (75). Esto sugiere que la precisión diagnóstica puede estar influenciada, entre otras cosas, no solo por el aparato de medición, sino también por las características de los sujetos de estudio (efecto espectro), o diferentes tipos de análisis ("por piernas" vs "por sujetos", inclusión de los errores oscilométricos vs exclusión, inclusión de miembros calcificados vs exclusión, etc.)

Paralelamente, los determinantes de la concordancia y precisión diagnóstica del ITB oscilométrico comparado con ITB Doppler no han sido suficientemente estudiados. El conocimiento de dichos factores podría mejorar la capacidad diagnóstica del ITB oscilométrico para detectar la EAP, convirtiéndolo en una herramienta muy útil en el despistaje no solo de la EAP, sino también de aquellos individuos con alto riesgo cardiovascular.

2.1.5. La precisión diagnóstica de la diferencia de presión arterial sistólica inter-brazos e inter-piernas como predictor de EAP es poco conocida

La diferencia de presión arterial sistólica inter-brazos ha surgido como un posible signo clínico de EAP e individuos con alto riesgo cardiovascular (120). Puesto que la EAP afecta de forma más precoz a los miembros inferiores que a los superiores (121), y a menudo no está perfectamente distribuida entre el lado derecho e izquierdo, las diferencias de presión arterial sistólica inter-piernas podrían representar un signo precoz predictor no solo de EAP sino también de individuos con alto riesgo cardiovascular. Sin embargo, el papel de dichas diferencias ha sido poco estudiado. Además, debido a la aplicabilidad de ambas medidas, sería interesante ver si éstas pueden mejorar la capacidad diagnóstica del ITB oscilométrico para detectar la EAP.

2.1.6. La exploración física clásica en el diagnóstico de la EAP presenta gran heterogeneidad y es poco conocida cuando se realiza por personal altamente experimentado en el contexto de la Atención Primaria

La exploración física clásica, basada entre otros signos en la palpación de pulsos y la auscultación de soplos arteriales en los miembros inferiores, continúa siendo una herramienta factible, y en muchos casos la única posible para el diagnóstico de la EAP, especialmente en el contexto de la Atención Primaria. Aunque varios estudios han analizado la precisión diagnóstica de dicha exploración, existe mucha heterogeneidad, en parte debido a distintos niveles de experiencia en los evaluadores o a un efecto espectro de la población a analizar. La precisión diagnóstica de dicha exploración física cuando es realizada por profesionales con experiencia en el ámbito de Atención Primaria es poco conocida. Además, la extrapolación de los estimadores diagnósticos desde los metaanálisis podría estar sesgada por factores como la experiencia del evaluador y el efecto espectro de la población arriba mencionados.

2.2. Objetivos

El objetivo general de esta tesis fue sintetizar la información y analizar la utilidad de distintos test para el diagnóstico de la EAP desde al ámbito de la Atención Primaria.

Los objetivos específicos de la presente tesis fueron:

1. Examinar la precisión diagnóstica del ITB oscilométrico (test a evaluar) comparado con el ITB Doppler (test de referencia) en el diagnóstico de la EAP (Manuscritos 1 y 2).

2. Evaluar la influencia en la precisión diagnóstica del ITB oscilométrico de los distintos métodos de análisis: i) inclusión de errores oscilométricos vs exclusión, ii) análisis "por sujetos" vs análisis "por piernas", iii) utilización de fórmulas estándar en el cálculo del ITB Doppler vs fórmulas no estándar (Manuscritos 1, 2 y 5).

3. Analizar qué factores anatómicos, demográficos o patológicos influyen en el grado del acuerdo y en la precisión diagnóstica del ITB oscilométrico para detectar la EAP en comparación con el ITB Doppler (Manuscritos 2 y 3).

4. Examinar la precisión diagnóstica de dos posibles sustitutos del ITB oscilométrico en el diagnóstico de la EAP: i) diferencia de presión arterial sistólica inter-brazos medida por oscilometría y ii) diferencia de presión arterial sistólica inter-piernas medida por oscilometría; y evaluar si dichos test pueden mejorar la precisión diagnóstica del ITB oscilométrico en el diagnóstico de la EAP (Manuscrito 4 y 5).

5. Estimar la presencia de efecto espectro y sesgo por espectro en el ITB oscilométrico comparado con el ITB Doppler para el diagnóstico de la EAP (Manuscrito 2 y 6).

6. Evaluar el papel de la diabetes en la precisión diagnóstica del ITB oscilométrico y de la palpación de pulsos en el pie para detectar la EAP (Manuscrito 2, 6 y 7).

7. Evaluar la precisión diagnóstica de la exploración física (basada en la palpación de pulsos del pie, auscultación del soplo femoral y medición de la circunferencia de la pantorrilla) en el diagnóstico de la EAP comparada con el ITB Doppler (test de referencia) cuando es realizada en el ámbito de la Atención Primaria por profesionales con experiencia (Manuscrito 7).

3

Manuscritos traducidos

3.1

Manuscrito 1

Estudio de precisión diagnóstica del índice tobillo-brazo oscilométrico en la enfermedad arterial periférica: influencia de los errores oscilométricos y miembros calcificados

3.1.1. Introducción

La enfermedad arterial periférica (EAP) es un indicador de extensa aterosclerosis que afecta a casi uno de cada cinco individuos por encima de los 65 años [1], siendo además un potente predictor de morbilidad cardiovascular (CV) y de mortalidad por todas las causas [2]. Sin embargo, hasta el 80% de los casos permanecen sin diagnosticar [3], en parte porque solo un tercio de los pacientes tiene síntomas [4], además de por una baja implementación del despistaje de EAP en los Centros de Atención Primaria. El tratamiento del riesgo CV en estos pacientes silentes mejoraría su riesgo CV global.

El Doppler sigue considerándose como la prueba de referencia no invasiva para medir el índice tobillo-brazo (ITB) e identificar sujetos con EAP [5]. También ha demostrado ser un buen predictor de eventos CV y mortalidad global [2, 6]. Comparado con la angiografía, un punto de corte ≤ 0,9 en el ITB Doppler ha demostrado una alta precisión diagnóstica global (0,80), sensibilidad (0,75), especificidad (0,86) y área bajo la curva ROC (0,87) para el diagnóstico de la EAP [7]. Aunque el ITB Doppler es una técnica no invasiva, accesible, y barata, la medición simultánea de la presión en los cuatro miembros es inviable. Además, su realización requiere cierta curva de aprendizaje y tiempo, limitando por tanto el uso rutinario del ITB Doppler en la práctica diaria. Estas limitaciones podrían ser superadas con el uso del ITB medido por oscilometría, ya que es un test simple y rápido totalmente automático, exento del sesgo de observación, y que no requiere de especial entrenamiento [8, 9], haciéndolo una herramienta más adecuada para el uso general y el despistaje poblacional.

La precisión diagnóstica del ITB oscilométrico vs ITB Doppler está sujeta a controversia. Así, mientras algunos autores proponen reemplazar el Doppler por la oscilometría [10, 11], un reciente metaanálisis ha encontrado alta especificidad (96%), pero solo moderada sensibilidad (69%) [12] para la oscilometría en comparación con el Doppler. Además, algunos estudios han encontrado un pobre acuerdo entre los valores del ITB Doppler e ITB oscilométrico [13-15], si bien es cierto que la mayoría de ellos no han considerado aquellos sujetos en donde se obtuvieron "errores" de medición con el oscilómetro o valores Doppler sugestivos de calcificación.

El principal objetivo de este estudio fue estimar la precisión diagnóstica del ITB oscilométrico comparado con el ITB Doppler para el diagnóstico de la EAP. Un segundo objetivo fue analizar la influencia en la precisión diagnóstica de aquellos sujetos con errores de medición oscilométricos y aquellos con valores Doppler sugestivos de calcificación.

3.1.2. Material y métodos

Diseño y participantes

Se trata de un estudio observacional que compara el ITB oscilométrico (test a evaluar) con el ITB Doppler (test de referencia), siguiendo las recomendaciones del *Standards for Reporting of Diagnosis Accuracy Group (STARD)* [16], de acuerdo con un diseño prospectivo, (Gráfico S1).

El estudio, llevado a cabo desde Enero a Septiembre de 2015, incluyó 90 participantes de dos diferentes procedencias. El primer grupo incluyó 66 sujetos de más de 18 años seleccionados por muestreo consecutivo de entre aquellos que visitaron por cualquier razón el Centro de Aten-

ción Primaria de Tragacete (Cuenca, España). El segundo grupo incluyó 24 sujetos de más de 18 años con sospecha de EAP (Cuestionario de Claudicación de Edimburgo positivo [17]), seleccionados por muestreo consecutivo de entre aquellos que visitaron el Servicio de Cirugía Vascular del Hospital Virgen de la Luz (Cuenca, España).

Los criterios de exclusión fueron: i) ulceración o edema en la pierna, ii) circunferencia del brazo < 24 cm o > 32 cm, iii) obesidad mórbida, iv) fibrilación auricular, v) incapacidad para tolerar el decúbito supino, y vi) negativa para firmar el consentimiento informado. Todos los sujetos fueron informados de los objetivos y procedimientos del estudio tanto oralmente como por escrito y firmaron el consentimiento informado. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Área de Salud de Cuenca (España). REG: 2015jPI0815.

Tamaño muestral

Para la estimación del tamaño muestral, se hipotetizó que una razón de verosimilitud positiva (RV+) > 7 y una razón de verosimilitud negativa (RV–) < 0,5 tendrían utilidad clínica. De acuerdo con la ecuación de Simel [18], los valores de sensibilidad y especificidad encontrados por Verberk y cols. en un metaanálisis [12] (69% y 96%, respectivamente) y una prevalencia esperada de EAP del 35%, el mínimo tamaño muestral sería de 45 sujetos con patología y 129 sujetos sin patología (total = 174).

Variables

Las siguientes variables fueron recogidas a través de la historia clínica electrónica: datos sociodemográficos, hábito tabáquico (fumador actual, exfumador o nunca fumador), diagnóstico de diabetes, hipertensión o dislipemia y el valor de creatinina más reciente (mg/dl). También se midieron mediante procedimientos estandarizados: talla, peso, índice de masa corporal, diámetro del brazo, del tobillo y de la pantorrilla, frecuencia cardiaca e índice cintura-cadera.

Índice tobillo-brazo. Tras reposar los participantes 10 minutos en decúbito supino, las mediciones Doppler y oscilométricas fueron determinadas en orden aleatorio para reducir las diferencias causadas por el estrés inicial. No hubo ni intervalo de tiempo ni intervención clínica alguna entre la prueba a analizar y el test de referencia. En ambas técnicas, el borde distal del manguito fue colocado 2 cm sobre el maléolo y la flexión del codo. En la técnica oscilométrica, el sensor de medición fue colocado sobre la arteria braquial y la arteria tibial posterior. Cuando se obtenían dos errores de medición consecutivos, el sensor se reposicionaba sobre la arteria dorsal pedia.

El ITB fue calculado como: para el ITB Doppler, mayor de las presiones en el tobillo (dorsal pedia o tibial posterior) / mayor presión Doppler entre ambos brazos; y para el ITB oscilométrico, media de las presiones oscilométricas del tobillo / media de las presiones oscilométricas en el brazo con mayor presión.

En la técnica Doppler se usó el Ultrasonic Pocket Doppler-Edan-Sonotrax-Basic (Edan-Instruments®, Shenzhen, China), con sonda de 8 MHz y esfigmomanómetro de mercurio Riester diplomat-presameter® (Riester, Jungingen, Alemania) con manguito de adulto (circunferencia de brazo de 24-32 cm). Las mediciones del ITB Doppler se realizaron según el protocolo de Aboyans y cols. [5]: braquial derecha, tibial posterior derecha, dorsal pedia derecha, tibial posterior

izquierda, dorsal pedia izquierda, braquial izquierda y braquial derecha (nueva medición para amortiguar el efecto del estrés inicial en la primera medición). La presión de la arteria braquial derecha fue calculada como la media de las dos mediciones cuando había una diferencia de presiones entre ambas ≤ 10 mmHg. Se consideró la segunda medición cuando la diferencia de presiones era > 10 mmHg.

En la técnica oscilométrica se usó el OMRON-M3 (HEM-7200-E-Omron Healthcare, Kyoto, Japón) con manguito de presión de 146 x 446 mm (circunferencia de brazo de 22-32 cm). Este oscilómetro ha sido validado para la medición de la presión arterial en los brazos con una precisión estimada de ± 3 mmHg [19], pero no ha sido específicamente diseñado para la medición del ITB. Se hicieron dos mediciones simultáneas y consecutivas en las cuatro extremidades, con un intervalo de un minuto. Cuando no se detectaba presión arterial, dos nuevas mediciones eran realizadas con un intervalo de un minuto. Se consideró "error de medición" cuando no fue posible detectar presión arterial en ninguna de las cuatro determinaciones.

Al inicio, los aparatos fueron calibrados por el Servicio de Electromedicina del Hospital Virgen de la Luz. Una única enfermera, entrenada en la determinación del ITB según las directrices de la ACC/AHA para el tratamiento de pacientes con EAP [5], realizó todas las mediciones. Ningún efecto adverso fue observado durante la realización del ITB oscilométrico o Doppler.

Análisis estadístico

El ajuste de las variables a la distribución normal fue analizado mediante test estadísticos (test de Kolmogorov-Smirnov) y gráficos (gráfico de probabilidad normal), (S1 Fig). Las variables cuantitativas y cualitativas fueron comparadas con la t de Student y el X^2 de Pearson, respectivamente. Un valor de p ≤ 0,05 (bilateral) fue considerado significativo.

La relación entre el ITB Doppler y el ITB oscilométrico fue estimada por el coeficiente de correlación de Pearson, y también con el coeficiente beta en modelos de regresión lineal ajustando por edad, diámetro del tobillo, frecuencia cardiaca, género y altura [5]. El grado de acuerdo entre el ITB Doppler y el ITB oscilométrico fue evaluado con el coeficiente de correlación intraclase (CCI) y con el gráfico de Bland y Altman [20], con intervalos de confianza (IC) del 95%. Además, el grado de acuerdo diagnóstico fue evaluado con el coeficiente kappa ponderado categorizando el ITB como normal, bajo y calcificado. La relación entre las diferencias de presión arterial entre ambos métodos vs los valores de presión arterial Doppler en el tobillo fue examinada para ver si las diferencias variaban sistemáticamente según el rango del ITB, representando estas diferencias en un diagrama de cajas. La reproducibilidad de ambos métodos fue estimada con el gráfico de Bland y Altman y con el CCI.

La precisión diagnóstica para la EAP del método oscilométrico se estimó mediante el cálculo de: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VP+), valor predictivo negativo (VP–), razón de verosimilitud positiva (RV+), razón de verosimilitud negativa (RV–) y odds ratio diagnóstico (ORD). Cada pierna fue analizada como una medición independiente (n = 180). El área bajo la curva ROC (AUC) se estimó mediante un modelo empírico no paramétrico, y las curvas fueron comparadas con el test de DeLong [21]. El mejor punto de corte se estimó mediante el índice de Youden. Los análisis estadísticos se realizaron con los programas IBM® SPSS® 20, Epidat ® 3.1 y MedCalc® 15.2.2

3.1.3. Resultados

La Figura 1 muestra el gráfico de flujo del estudio. Noventa participantes (180 piernas) fueron incluidos. Las características de la muestra del estudio son presentadas en la Tabla 1.

El 60,0% de las piernas (n = 108 piernas, 47 sujetos) analizados con Doppler tuvieron valores normales (1,4 > ABI ≥ 1,0), 9% (n = 17 piernas, 9 sujetos) tuvieron valores límite (1,0 > ABI > 0,9), 22% (n = 40 piernas, 24 sujetos) tuvieron valores de EAP moderada (0,9 ≥ ABI ≥ 0,4) y 1% (n = 2 piernas, 2 sujetos) tuvieron valores de EAP severa (ABI < 0,4). Los valores sugestivos de calcificación arterial (ABI ≥ 1,4) fueron encontrados en el 7,2% de las piernas (n = 13 piernas, 8 sujetos).

Fue imposible medir la presión arterial por oscilometría en el 12,7% de las piernas (n = 23 piernas, 16 sujetos). De aquellas, 7 piernas tuvieron calcificación, 15 tuvieron un ITB ≤ 0,9 y 1 tuvo valores límite de ITB, con una media del ITB Doppler en los últimos dos grupos de 0,62.

Reproducibilidad

En una submuestra de diez pacientes (20 piernas) en las que el ITB se midió dos veces con cada método, el promedio de la diferencia entre la primera y segunda medición para el ITB Doppler fue de 0,025 (95% IC: –0,012-0,062) con un CCI de 0,928 (95% IC: 0,830-0,971); para la técnica oscilométrica estas estimaciones fueron 0,003 (95% IC: –0,034-0,040) y 0,956 (95% IC: 0,895-0,982), (Figuras S3 y S4).

Comparación de las presiones entre métodos en brazos y tobillos

El coeficiente de correlación de Pearson entre las presiones Doppler y oscilométricas fue 0,912 (p < 0,001) y 0,836 (p < 0,001) en brazos y tobillos, respectivamente (Tabla 2, Figuras S5 y S6). Comparado con Doppler, las presiones en el brazo fueron 1,05 mmHg (p = 0,114) más bajas cuando se midieron por oscilometría, y los límites del acuerdo fueron de ± 17 mmHg, (Figura S7); en el tobillo, las presiones fueron casi idénticas con límites del acuerdo de ± 27 mmHg, (Figura S8).

Comparación de las mediciones del ITB entre métodos

Cuando los miembros calcificados y los errores de medición fueron excluidos (n = 151 mediciones), el coeficiente de correlación de Pearson entre el ITB Doppler e ITB oscilométrico fue de 0,780 (p < 0,001), (Figura S2), y no varió sustancialmente después de ajustar por edad, diámetro del tobillo, frecuencia cardiaca, género y altura (r = 0,747, p < 0,001). El CCI entre ambos métodos de medición fue de 0,769 (p < 0,001).

La media de las mediciones del ITB oscilométrico e ITB Doppler fue: 1,06 ± 0,14 y 1,04 ± 0,16 (p = 0,034), respectivamente. El gráfico de Bland y Altman mostró una media de diferencias entre métodos de 0,017 con límites del acuerdo de ± 0,20 (p = 0,034), (Figura 2). Un análisis de regresión mostró que las diferencias entre las mediciones Doppler y oscilométricas variaron en relación con el rango del ITB, con r = –0,261 (p = 0,001), (Figuras 2 y 3). Este sesgo de medición fue más pronunciado en la población diabética (r = –0,448, p < 0,001, en diabéticos; r = –0,017, p = 0,874, en no-diabéticos).

Precisión diagnóstica del método oscilométrico

En el diagnóstico de la EAP, considerando un punto de corte de 0,9 en el ITB Doppler como prueba de referencia y excluyendo las piernas con errores de medición o calcificación (n = 151 piernas), el ITB oscilométrico mostró una sensibilidad de 66,7%, especificidad de 96,8%, VP+ de 81,8% y VP– de 93,0%, con AUC = 0,944 (95% IC: 0,905-0,983) (Tabla S1). El coeficiente kappa mostró un valor de 0,684.

Cuando los errores de medición fueron considerados como EAP equivalentes (n = 167 piernas), la sensibilidad subió hasta 78,6%, manteniéndose la especificidad en 96,0%, con AUC = 0,958 (95% IC: 0,928-0,987) y con coeficiente kappa de 0,770, (Tabla S2). Además, cuando se consideraron las piernas calcificadas como EAP equivalentes (n = 180 piernas) [22], la sensibilidad y especificidad se mantuvieron (78,2% and 96%, respectivamente), con un coeficiente kappa de 0,645 y AUC = 0,914 (95% IC: 0,872-0,955), (Tabla S3).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las tres AUCs. El coeficiente kappa dicotómico (sanos y enfermos: ITB < 0,9 y calcificados) fue de 0,769, (Tabla 3 y Figura 4). El mejor punto de corte para el ITB oscilométrico, estimado por el índice de Youden fue 0,96 (sensibilidad 85%, especificidad 92%), (Figura 5 y Figura S9).

Tabla 1. Características de los participantes por lugar de origen.

	Total	Centro de Salud	Servicio de Vascular	p
Sujetos (n)	90	66	24	
Género (% varones)	62,2	56,1	79,2	0,005
Edad (años)	70,4 ± 14,5	69,0 ± 15,9	74,1 ± 9,14	0,009
Peso (kg)	72,4 ± 15,0	71,5 ± 16,0	75,0 ± 10,9	0,111
Índice masa corporal (kg/m^2)	27,9 ± 4,68	27,6 ± 4,86	28,7 ± 4,03	0,200
Perímetro abdominal (cm)	98,5 ± 13,7	96,9 ± 14,3	103,4 ± 10,3	0,007
Índice cintura-cadera	0,97 ± 0,09	0,95 ± 0,09	1,00 ± 0,07	< 0,001
Frecuencia cardiaca	69,4 ± 12,6	68,3 ± 12,0	72,7 ± 13,8	0,042
Obesidad, IMC ≥ 30 (%)	30	29	33	0,615
Hipertensión (%)	69	64	83	0,012
Dislipemia (%)	62	55	83	< 0,001
Tabaquismo (%)	50	39	79	< 0,001
Diabetes (%)	43	30	79	< 0,001
Enfermedad arterial periférica (%)	23,3	12,1	54,2	< 0,001
Piernas calcificadas (%)	7,2	4,5	14,6	0,021
ITB Doppler máximo				
Muestra total (n:180)	1,07 ± 0,35	1,11 ± 0,27	0,99 ± 0,50	0,118
Piernas calcificadas excluidas (n:167)	1,00 ± 0,21	1,06 ± 0,16	0,82 ± 0,22	< 0,001
Errores oscilométricos y piernas calcificadas excluidas (n:151)	1,04 ± 0,16	1,09 ± 0,13	0,89 ± 0,18	< 0,001
ITB Oscilométrico				
Muestra total (n:180)	0,92 ± 0,37	1,02 ± 0,30	0,65 ± 0,44	< 0,001
Piernas calcificadas excluidas (n:167)	0,96 ± 0,34	1,04 ± 0,27	0,72 ± 0,41	< 0,001
Errores oscilométricos y piernas calcificadas excluidas (n:151)	1,06 ± 0,14	1,10 ± 0,10	0,92 ± 0,15	< 0,001

Las variables cuantitativas y cualitativas están resumidas como medias ± desviaciones estándar y porcentajes, respectivamente.

Tabla 2. Correlación y grado de acuerdo en las presiones del brazo, tobillo e índice tobillo-brazo entre Doppler y oscilómetro.

	CC Pearson		CC Intraclase	Media de las diferencias (IC 95%), mmHg (presión) o índice
Presión arterial sistólica (Brazo)				
Muestra total (n:180)				
Osc derecho vs izquierdo	0,970*		0,985*	0,91 (0,18-1,64) ± 9,68*
Dop derecho vs izquierdo	0,942*		0,970*	4,06 (2,97-5,14) ± 14,37*
Osc vs Dop	0,912*		0,953*	–1,05 (–2,35-0,25) ± 17,32
Presión arterial sistólica (Tobillo)				
Osc vs Dop				
Muestra total (n:180)	0,141		0,247	–24,21 (–34,1-14,3) ± 131,7*
Piernas calcificadas excluidas (n:167)	0,793*		0,840*	–8,43 (–12,98- –3,88) ± 58*
Errores oscilométricos y piernas calcificadas excluidas (n:151)	0,836*		0,902*	–0,15 (–2,39-2,09) ± 58
Índice tobillo-brazo				
Osc vs Dop ǂ				
Muestra total (n:180)	0,108	0,267 ǂ	0,108	–0,01 (–0,04-0,01) ± 0,38
Piernas calcificadas excluidas (n:167)	0,779*	0,754 ǂ	0,695*	–0,43 (–0,77- –0,01) ± 0,43*
Errores oscilométricos y piernas calcificadas excluidas (n:151)	0,780*	0,747 ǂ	0,769*	0,02 (0,00-0,03) ± 0,20

CC: coeficiente de correlación; IC: intervalo de confianza; Dop: Doppler; Osc: Oscilómetro; *: p valor < 0,001; ǂ : correlación parcial ajustando por edad, género, altura y frecuencia cardiaca; ǂ : el Doppler es calculado como la más alta de las presiones, tibial posterior o dorsal pedia.

Tabla 3. Precisión diagnóstica del índice tobillo-brazo oscilométrico en la detección de la enfermedad arterial periférica comparado con el índice tobillo-brazo Doppler.

Punto de corte ITB oscilométrico	Sensibilidad*	Especificidad*	VP+*	VP–*	RV+*	RV–*	ORD	Precisión
0,9								
Errores oscilométricos y piernas calcificadas excluidas (n:151)	66,7 (47,0-86,3)	96,8 (93,3-100)	81,8 (63,4-100)	93,0 (88,2-97,8)	20,67 (7,6-56,2)	0,34 (0,2-0,59)	60,79	91,39
Piernas calcificadas excluidas (n:167)	78,6 (65,0-92,2)	96,0 (92,2-99,8)	86,8 (74,8-98,9)	93,0 (88,2-97,8)	19,64 (8,2-47,0)	0,22 (0,12-0,40)	89,27	91,62
Muestra total (n:180)	78,2 (66,4-90)	96,0 (92,2-99,8)	89,6 (79,9-99,3)	90,9 (85,6-96,2)	19,55 (8,2-46,7)	0,23 (0,14-0,38)	85,00	90,56
1,0								
Errores oscilométricos y piernas calcificadas excluidas (n:151)	85,2 (69,9-100)	88,7 (82,7-94,7)	62,2 (45,2-79,1)	96,5 (92,7-100)	7,54 (4,5-12,7)	0,17 (0,07-0,41)	44,35	88,08
Piernas calcificadas excluidas (n:167)	90,5 (80,4-100)	88 (81,9-94,1)	71,7 (58,6-84,8)	96,5 (92,7-100)	7,54 (4,64-12,2)	0,11 (0,04-0,28)	68,54	88,62
Muestra total (n:180)	90,5 (80,4-100)	81,9 (75,1-88,7)	60,3 (47,4-73,2)	96,6 (92,9-100)	4,99 (3,46-7,22)	0,12 (0,05-0,3)	41,58	83,89
1,1								
Errores oscilométricos y piernas calcificadas excluidas (n:151)	100 (98,1-100)	52,4 (43,2-61,6)	31,4 (21-41,8)	100 (99,2-100)	2,10 (1,75-2,53)	-	-	60,93
Piernas calcificadas excluidas (n:167)	100 (98,8-100)	52,0 (42,8-61,2)	41,2 (31,1-51,2)	100 (99,2-100)	2,08 (1,74-2,5)	-	-	64,07
Muestra total (n:180)	100 (98,8-100)	47,8 (39,1-56,5)	36,8 (27,5-46,1)	100 (99,2-100)	1,92 (1,63-2,25)	-	-	60,00

ITB: índice tobillo-brazo; ORD: odds ratio diagnóstico; RV–: razón de verosimilitud negativa; RV+: razón de verosimilitud positiva; VP–: valor predictivo negativo; VP+: valor predictivo positivo; *: intervalos de confianza del 95% están incluidos.

3.1.4. Discusión

El principal objetivo de este estudio fue examinar la precisión diagnóstica del ITB medido por oscilometría para detectar la EAP. El ITB oscilométrico mostró una aceptable sensibilidad (78,6%), excelente especificidad (96,0%) y buen rendimiento diagnóstico (ORD = 85) en comparación con el ITB Doppler (test de referencia no invasivo). Además, hubo buen nivel de acuerdo entre métodos. Por tanto, el ITB medido por oscilometría, debido a su simplicidad y aplicabilidad, podría ser una herramienta útil para el despistaje y diagnóstico de la EAP en Atención Primaria.

Un objetivo secundario fue analizar la influencia de los errores de medición oscilométricos y miembros calcificados en la precisión diagnóstica. Dichos errores de medición y miembros calcificados ya han sido reseñados en otros estudios, pero hasta donde nosotros sabemos, éste es el primer estudio que analiza formalmente su influencia en la precisión diagnostica. Se ha sugerido que las piernas calcificadas [22] o los errores de medición oscilométricos [9, 23] deberían ser interpretados como EAP equivalentes, ya que la mayoría de los pacientes con miembros calcificados presentan EAP, y todos ellos pueden ser considerados como de alto riesgo cardiovascular. Así, en nuestro estudio, de los 23 sujetos donde fue imposible medir la presión en el tobillo (reseñado como error oscilométrico) todos menos uno mostraron o bien ITB bajo o calcificación. Por tanto, para detectar EAP y considerando los errores oscilométricos y piernas calcificadas como EAP equivalentes, la especificidad se mantiene subiendo la sensibilidad desde 66,7% hasta 78,2%, con un valor del ORD de 85. Además, la concordancia entre el método Doppler y oscilométrico permaneció excelente (coeficiente kappa dicotómico = 0,770). Cuando se excluyen las piernas calcificadas del análisis (n = 167), el método mostró la mejor precisión diagnóstica (ORD = 89,27).

En nuestro estudio, el ITB oscilométrico no detectó calcificación (ITB > 1,4) en ningún caso, pero informó un error de medición con una sensibilidad del 77,0% y una especificidad del 100%. Tanto el ITB oscilométrico como el ITB Doppler presentan importantes limitaciones en los miembros calcificados. Por tanto, sería interesante comparar la oscilometría con el índice dedo-brazo [24] o con el *pulse volume recording (PVR)* —dos técnicas que han demostrado ser fiables en vasos no comprimibles— para conocer la utilidad de la oscilometría en dichos pacientes. No obstante, ambas técnicas pueden ser poco prácticas fuera de los Servicios de Vascular. En nuestro estudio, probablemente debido a una alta prevalencia de diabetes (43%), se encontró un alto porcentaje de miembros calcificados, por lo que la estimación de la influencia de la calcificación en el análisis ha podido ser sobreestimada.

Junto con el ITB bajo y la calcificación, hay otros motivos que pueden explicar los arriba mencionados errores oscilométricos como, por ejemplo: arritmia, movimiento durante la medición o posicionamiento inadecuado del manguito de presión. En todas estas situaciones, en el aparato aparecen distintos mensajes de advertencia. Por tanto, en presencia de un error oscilométrico junto con algún mensaje de advertencia, se deberían confirmar los resultados con la técnica Doppler para evitar un falso positivo en el diagnóstico de EAP. Esta precaución también incluye a aquellos pacientes con bajo volumen de eyección cardiaco, ya que también representa una causa potencial de error de medición.

Normalmente, un test diagnóstico es considerado excelente cuando presenta una RV+ > 10 y una RV– < 0,1 [25]. En el presente estudio, una alta especificidad y una RV+ > 10 (19,55) indican

una alta habilidad del oscilómetro para confirmar la EAP. Por el contrario, una solo moderada sensibilidad y RV– > 0,10 (0,23), indican que el test tiene solamente una moderada capacidad para descartar la patología (cuando el resultado del test es negativo).

En consonancia con otros estudios, el mejor punto de corte global para el ITB oscilométrico en el diagnóstico de la EAP estuvo por encima de 0,9 [9, 14, 26]. Usando este punto de corte y considerando el total de la población (incluyendo errores oscilométricos y piernas calcificadas), la precisión diagnóstica del test podría considerarse aceptable (punto de corte = 0,96, sensibilidad 87%, especificidad 91%). En una población por encima de los 65 años, con una prevalencia esperada de EAP del 18% [1], el VP+ y VP– serían 68% y 97%, respectivamente. Por tanto, en un contexto real de Atención Primaria, el valor clínico del test para descartar la enfermedad sería incluso mayor que su habilidad para confirmarla, demostrando la utilidad del ITB oscilométrico en el despistaje de la EAP. En un escenario con una prevalencia más baja de EAP, (p. ej. personas menores de 65 años), esta capacidad para descartar EAP sería incluso más notable, ya que el VP– mejora al bajar la prevalencia.

En general, el grado de acuerdo entre el ITB oscilométrico y el ITB Doppler fue bueno (CCI = 0,769) y la reproducibilidad del test-retest en el oscilómetro fue similar a la del ITB Doppler. Además, la media de las diferencias entre el ITB oscilométrico y el ITB Doppler (0,017 con límites del acuerdo de ± 0,20), es similar a aquella reseñada en otros estudios de validación de aparatos similares [11, 26-28].

También en consonancia con otros estudios [28, 29], un importante inconveniente del ITB oscilométrico es que la diferencia de presión entre ambos métodos varió significativamente según el rango de presiones, mostrando una relación inversa de tal forma que en presiones por debajo de 110 mmHg el oscilómetro sobreestimó la presión hasta en 25 mmHg, con una potencial pérdida de sensibilidad. Este sesgo de medición ocurre principalmente en la población diabética. No obstante, esta infra o sobrevaloración del ITB por la técnica oscilométrica especialmente ocurre para valores extremos de ITB, sin afectar el grado de acuerdo en el área de discriminación (0,9). Por tanto, nuestros datos apoyan que el ITB oscilométrico parece ser una técnica válida para diagnosticar la EAP, pero no su grado de severidad. Otro inconveniente en relación con el oscilómetro, también reseñado en otros estudios [8, 23, 26], es la incapacidad para medir bajas presiones en el tobillo en comparación con el Doppler. Esto llevó a obtener 23 errores de medición con la técnica oscilométrica, lo que a pesar de dar una valiosa información acerca de la presencia de ITB bajo o calcificación en dichos pacientes, invalidaría su uso para monitorizar la evolución de aquellos casos severos de EAP.

A pesar de estas limitaciones, el ITB oscilométrico parece ser una herramienta útil en el despistaje y diagnóstico de la EAP. Nuestros resultados sugieren diferencias entre los resultados tradicionales y aquellos que incluyen a los errores oscilométricos y miembros calcificados. Al menos desde un punto de vista de prevención del riesgo CV, esto podría ser importante, porque tradicionalmente la sensibilidad y especificidad del ITB oscilométrico puede haber sido infraestimada para detectar individuos con alto riesgo CV.

Limitaciones del estudio

Este estudio presenta varias limitaciones que deben considerarse. En primer lugar, nosotros usamos el ITB Doppler como test de referencia. Aunque es considerado el *gold standard* no invasivo, el ITB Doppler presenta limitaciones, especialmente cuando es realizado por personal no experto [10]. Idealmente, el ITB oscilométrico debería ser comparado con la angiografía por sustracción digital, pero una técnica tan invasiva en una población sin un muy alto riesgo cardiovascular o expectativas de revascularización podría ser éticamente injustificable. En segundo lugar, un diseño con un examinador único y orden aleatorizado de mediciones nos permitió reducir igualmente en ambas técnicas el efecto del estrés inicial, así como eliminar la variabilidad inter-observador. No obstante, debido a la presencia de un examinador único, no fue posible cegar las mediciones entre la técnica oscilométrica y Doppler. Puesto que la técnica oscilométrica es totalmente automática, solo es posible un sesgo —sesgo de revisión diagnóstica— cuando la técnica oscilométrica fue ejecutada antes que la técnica Doppler. A pesar de ello, el análisis de la media de valores del ITB Doppler, diferencias entre técnicas y razones de verosimilitud no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos según el orden de medición. En tercer lugar, aunque ha sido demostrada una menor variabilidad con mediciones múltiples, en nuestro estudio solo una medición Doppler se obtuvo en cada arteria; en el brazo derecho, en cambio, dos mediciones fueron realizadas para mitigar el efecto del estrés inicial. En cuarto lugar, se usó un oscilómetro que no ha sido diseñado ni para medir el ITB ni las presiones de los miembros inferiores; no obstante, algunos metaanálisis [12, 30] han probado que la medición simultánea con los oscilómetros convencionales puede lograr suficiente precisión en la medición de las presiones tanto del brazo como de tobillo.

Figuras. Véase manuscrito original

Figura 1. Gráfico de flujo del estudio. Diseño del estudio, número de participantes y resultados de las mediciones de acuerdo con las normas STARD [16].

Figura 2. Gráfico de Bland y Altman para el índice tobillo-brazo oscilométrico y Doppler.

Figura 3. Diagrama de cajas de las diferencias entre los métodos del índice tobillo-brazo según la presión en el tobillo.

Figura 4. Curva ROC para determinar la enfermedad arterial periférica con el índice tobillo-brazo oscilométrico comparado con Doppler.

Figura 5. *Interactive dot diagram* del índice tobillo-brazo oscilométrico comparado con Doppler.

3.2

Manuscrito 2

La precisión del índice tobillo-brazo oscilométrico en el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica: una revisión sistemática y metaanálisis

3.2.1. Introducción

La enfermedad arterial periférica (EAP) es una manifestación de aterosclerosis estrechamente relacionada con la edad que presenta una alta prevalencia en los países occidentales. Aunque infrecuente en menores de 50 años, afecta aproximadamente al 20% de la población de 80 años [1]. Además, la EAP ha demostrado ser un factor independiente de riesgo para la arteriopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular y mortalidad por todas las causas [2].

Sin embargo, esta enfermedad permanece infradiagnosticada e infratratada, sin existir consenso sobre cuándo y a quién debería realizársele despistaje de EAP [3-5]. Este infradiagnóstico puede ser atribuido al hecho de que solo un tercio de los pacientes afectados de EAP tienen sintomatología [6], y porque la angiografía por sustracción digital, que es considerada la prueba de referencia para el diagnóstico de la EAP, es un test invasivo que requiere de la administración de contraste iodado y radiación ionizante. No obstante, pacientes con EAP pero sin claudicación también presentan un incremento del riesgo cardiovascular y de la mortalidad [7].

Por tanto, en un intento de superar las limitaciones de la angiografía, el índice tobillo-brazo (ITB) Doppler, debido a su simplicidad y disponibilidad, es considerado como la prueba de referencia no invasiva para el diagnóstico de la EAP. Sin embargo, hay una falta de estandarización en la medición del ITB. Mientras la *American Heart Association* sugiere usar el valor Doppler más alto de entre la arteria dorsal pedia y la tibial posterior, otros recomiendan el valor más bajo con el objetivo de aumentar la sensibilidad en el diagnóstico de la EAP [8, 9] y la predicción de riesgo cardiovascular [10]. Además, aunque la EAP ha sido clásicamente definida como un ITB ≤ 0,9, el punto de corte ideal podría estar influido por variables clínicas, poblacionales o por la prevalencia de la enfermedad [11].

El ITB medido por oscilometría es un método simple, reproducible y automático que está aumentando su popularidad, ya que supera las limitaciones del Doppler con respecto a la necesidad de aparataje específico, entrenamiento y tiempo de medición. Tanto el ITB oscilométrico como el ITB Doppler son técnicas que no están totalmente estandarizadas, de tal forma que varios procedimientos han sido sugeridos: mediciones simultáneas vs secuenciales y únicas vs múltiples. Además, los estudios que comparan el ITB oscilométrico con el ITB Doppler difieren con respecto a la consideración de los miembros calcificados y los errores de medición como EAP equivalentes o no. Por otro lado, dos unidades de análisis son igualmente usadas rindiendo potencialmente resultados diferentes: aquellos que analizan piernas como medidas independientes y aquellos que analizan sujetos (definiendo como sujetos con EAP aquellos con al menos una pierna patológica).

Un metaanálisis previo demostró que el ITB oscilométrico es una alternativa confiable y práctica al ITB Doppler convencional, con un 69% de sensibilidad y un 96% de especificidad [12]. Sin embargo, aunque se ha alertado de que algunos métodos estadísticos para el metaanálisis de estudios de precisión diagnóstica pueden aportar estimadores globales de sensibilidad y especificidad sesgados, ningún estudio previo ha analizado y comparado en profundidad el método oscilométrico y el método Doppler usando el enfoque *Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic* (HSROC), que es considerado actualmente la prueba de análisis multivariable más riguroso [13].

Por tanto, el presente estudio tiene el objetivo de identificar y evaluar la evidencia acerca de la precisión diagnóstica del ITB oscilométrico comparado con el ITB Doppler en el diagnóstico de la EAP, usando procedimientos de metaanálisis basados en HSROC, y examinar la influencia de dos estrategias de análisis: i) sujetos vs piernas, y ii) errores oscilométricos analizados como EAP equivalentes vs exclusión de errores oscilométricos.

3.2.2. Material y Métodos

Protocolo y registro

El protocolo de este estudio fue incluido en PROSPERO con el título *"The accuracy of oscillometric ankle-brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. The influence of two units of analysis and oscillometric errors: a systematic review and meta-analysis"* con el número de registro: CRD42016051120.

Estrategia de búsqueda

Se revisaron sistemáticamente las bases de datos MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* y *Web of Science* desde su creación hasta Febrero de 2017. La estrategia de búsqueda aglutina tres términos de búsqueda exhaustivos combinados con operadores booleanos: ("ankle brachial index" OR "ankle brachial indices" OR "ankle-brachial" OR "ankle-arm") AND (oscillomet* OR automat*) AND (usefulness OR accuracy OR sensitivity OR specificity OR comparison OR diagnosis OR diagnostic). La búsqueda fue completada revisando las citas de los artículos candidatos a inclusión en la revisión sistemática. Dichos pasos fueron realizados de forma independiente por dos investigadores (AH y CA), resolviendo los desacuerdos por consenso o por mediación de un tercer investigador (IC).

Criterios de selección

El objetivo fue identificar artículos originales analizando la precisión diagnóstica en el diagnóstico de la EAP usando el ITB oscilométrico (test a evaluar) comparado con el ITB Doppler (test de referencia). Se seleccionaron los siguientes criterios de inclusión: i) participantes del estudio: individuos ≥ 18 años; ii) ITB oscilométrico como test a evaluar; iii) ITB Doppler medido con sonda manual como test de referencia; iv) resultado: diagnóstico de EAP; y v) diseño del estudio: estudios transversales, comparativos con colección de datos prospectiva o retrospectiva. Los criterios de exclusión fueron: i) datos insuficientes para calcular el odds ratio diagnóstico (ORD); ii) estudios llevados a cabo únicamente con población afectada de EAP; y iii) estudios escritos en un lenguaje distinto al español o inglés. Cuando un mismo estudio contenía mediciones de ITB usando dos oscilómetros [14] u observadores [15] diferentes, se eligieron para el metaanálisis aquellos que maximizaban el ORD. En los estudios en donde un doble análisis era posible [16, 17], análisis "por sujetos" y "por piernas", se consideró un análisis "por piernas" para el metaanálisis global ya que proporcionaba intervalos de confianza más estrechos.

Extracción de los datos y análisis de calidad

Tras analizar los artículos originales, se extrajeron los siguientes datos: i) identificación del autor, ii) año de publicación, iii) cálculo del ITB Doppler, iv) cálculo del ITB oscilométrico, v) aparato

oscilométrico, vi) sonda Doppler, vii) tiempo medio de medición en la técnica Doppler y oscilométrica, viii) escenario poblacional, ix) edad, género y número de participantes, x) prevalencia de diabetes mellitus, xi) prevalencia de EAP, xii) exclusión o no de los miembros calcificados y de los errores de medición oscilométricos del análisis, xiii) unidad de análisis (sujetos vs piernas), xiv) parámetros que estiman la precisión diagnóstica del test: punto de corte, área bajo la curva ROC (AUC), y tabla de contingencia 2x2 (verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos) para calcular el ORD, sensibilidad y especificidad. Cuando fue necesario, contactamos directamente con los autores para obtener datos adicionales. Aquellos estudios donde fue imposible obtener la tabla de contingencia 2x2 fueron excluidos del metaanálisis.

El análisis de la calidad de los estudios se realizó con el *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 tool* (*QUADAS-2*) evaluando cuatro dominios en cada estudio: i) selección de pacientes, ii) test a evaluar, iii) test de referencia, y iv) flujo de pacientes y cadencia de los test. Los cuatro dominios fueron evaluados de acuerdo con el riesgo de sesgo y los primeros tres dominios también fueron evaluados según la aplicabilidad de los resultados [18]. Dos investigadores (AH y CA) evaluaron independientemente la calidad metodológica de cada estudio, resolviendo los desacuerdos por consenso o a través de un tercer investigador (IC).

Análisis estadístico y síntesis de los datos

El estudio se realizó de acuerdo con la declaración PRISMA [19] y cumple las recomendaciones de la *Cochrane Collaboration Handbook* [20].

El ORD, sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud positiva (RV+), razón de verosimilitud negativa (RV–), así como sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%, fueron calculados globalmente y por subgrupos. Una corrección por continuidad fue realizada añadiendo 0,5 a cada casilla de la tabla 2x2 para evitar valores indeterminados del ORD, RV+ y RV– [21]. Las RV+ y RV– fueron directamente meta-analizadas tras excluir un efecto umbral significativo, que fue estudiado a través de la correlación entre sensibilidad y especificidad, y a través de un "efecto-hombro" de la curva HSROC [22].

El ORD es una medida de la efectividad de un test diagnóstico que combina sensibilidad y especificidad en un único número, tomando valores desde 0 hasta infinito [23]. Un valor de 1 indica nula habilidad diagnóstica del test, aumentando la capacidad discriminatoria del test a medida que aumentan los valores. La constante del modelo lineal de Moses fue usada para calcular los ORDs. Este enfoque está basado en la regresión lineal usando el *logit* del ORD de cada estudio como una variable dependiente y como variable independiente una expresión del umbral de positividad de cada estudio [24].

Las curvas HSROC fueron usadas para sintetizar la precisión diagnóstica global. También se usaron para evaluar la heterogeneidad, de tal forma que regiones de predicción más anchas sugieren una mayor heterogeneidad [25, 26]. Adicionalmente, el estadístico I^2 fue usado para evaluar la heterogeneidad a lo largo de los estudios, correspondiéndose valores de < 25%, 25-50% y > 50% con heterogeneidad pequeña, moderada y grande, respectivamente [27]. Debido a una alta heterogeneidad en la mayoría de los casos, los estimadores del ORD fueron analizados usando un modelo de efectos aleatorios a través del método de Der Simonian y Laird.

El análisis de subgrupos fue conducido de acuerdo con aquellos factores que potencialmente podían ser causa de heterogeneidad como: la unidad de análisis ("por piernas" vs "por sujetos"), consideración de los errores oscilométricos (inclusión vs exclusión) y la naturaleza de las poblaciones (Atención Primaria, Centros con riesgo cardiovascular intermedio y Servicios de Vascular). El análisis "por piernas" consideró cada pierna como una unidad independiente de análisis en la comparación de las mediciones oscilométricas y Doppler. Por el contrario, en el análisis "por sujetos", el individuo fue la unidad de análisis, considerándose EAP cuando el sujeto presentaba al menos una pierna con ITB ≤ 0,9. En el análisis de subgrupos, los errores oscilométricos se definieron como la incapacidad del oscilómetro para obtener cualquier valor de presión arterial en el tobillo. Cuando se incluyeron los errores de medición en el análisis, éstos se consideraron como EAP equivalentes.

Se usó meta-regresión univariable y multivariable de efectos aleatorios para evaluar el efecto de las siguientes potenciales covariables en el ORD, sensibilidad y especificidad: i) unidad de análisis (sujetos vs piernas); ii) errores oscilométricos (inclusión vs exclusión); iii) piernas calcificadas (inclusión vs exclusión); iv) cadencia de las mediciones oscilométricas (simultáneas vs secuenciales); v) validación de los oscilómetros (sí vs no); vi) aparatos oscilométricos específicamente diseñados para la medición del ITB (sí vs no); vii) cálculo estandarizado del ITB oscilométrico e ITB Doppler (sí vs no); viii) cegamiento del test Doppler a los resultados del test oscilométrico (sí vs no); ix) reclutamiento de los sujetos (consecutivo vs no) and x) características de los pacientes: edad, género, tamaño muestral, prevalencia de diabetes y prevalencia de EAP.

Un análisis de sensibilidad se realizó retirando los estudios uno a uno para evaluar la robustez de las medidas resumen y para detectar si algún estudio en particular explicaba una gran proporción de heterogeneidad. Finalmente, el sesgo de publicación se evaluó mediante el test estadístico de Deeks y diagrama del embudo [28]. Se sospechó sesgo de publicación cuando la pendiente del coeficiente no es vertical ($p < 0,10$), demostrando por tanto asimetría. El análisis estadístico se realizó con el programa StataSE, version 14 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

3.2.3. Resultados

Características de la muestra

La búsqueda recuperó un total de 472 artículos, de los cuales 209 eran duplicados. Tras analizar los títulos y resúmenes de los 263 artículos restantes, 155 fueron excluidos en base a los criterios previamente descritos, dejando 108 artículos para ser revisados a texto completo. De éstos, 77 fueron excluidos, componiendo 31 artículos la síntesis cualitativa y 20 artículos el metaanálisis final, ver Figura 1 [19].

Los 31 estudios que componen esta revisión incluyeron 5527 participantes: 11 estudios (n = 1760) usaron un análisis "por sujetos", 11 estudios (n = 1947) usaron un análisis "por piernas" y en 11 estudios (n = 2125) la estrategia de análisis no estaba claramente definida, ver Tabla 1. Después de las exclusiones, 1538 sujetos (11 estudios) y 3695 piernas (11 estudios) fueron analizados. Los motivos para tales exclusiones fueron: i) calcificación de la pierna [16, 17, 29-34], ii) errores oscilométricos [14, 31, 33, 35-39] y iii) no todos los participantes recibieron mediciones oscilométricas y Doppler [40]. En dos estudios [16, 17], se realizó un doble análisis ("por sujetos" y "por piernas").

Los estudios se llevaron a cabo en 18 países, oscilando la edad de los participantes desde 46,9 hasta 79,6 años. La prevalencia de EAP a lo largo de los estudios considerando sujetos (1 o 2 piernas patológicas) y piernas varió desde 8,9% a 41,8% y desde 1,1% a 56,7%, respectivamente. Los estudios que presentaban un análisis "por piernas", comparados con aquellos que tenían un análisis "por sujetos", involucraron a pacientes más jóvenes (60,5 vs 64,5 años), más féminas (49,1% vs 38%), menor prevalencia de diabetes (29,8% vs 37,9%), menos eventos cardiovasculares (16,5% vs 24,4%), similar media de ITB oscilométrico (1,063 vs 1,062) y una mayor media de ITB Doppler (1,101 vs 1,038).

Análisis de calidad

El análisis de calidad de los estudios incluidos fue realizado a través de la herramienta *QUADAS-2*. La mayoría de los estudios presentaron sesgo en la selección de los pacientes (dominio 1) y en el test de referencia (dominio 3), ver Figura S1. Con respecto a la selección de pacientes, seis estudios (30%) tuvieron exclusiones que representaban un riesgo potencial de sesgo (pacientes con EAP) [15, 29, 33, 35, 40, 41] y en dos estudios (10%) [15, 17], hubo un diseño de caso-control. En ocho estudios (40%), el test de referencia no cumplía los estándares para el cálculo del ITB (48 38-40, 42, 43) y en cuatro estudios (20%) (122 41), el test Doppler no estaba cegado a los resultados del test oscilométrico. Un estudio (5%) [40] tuvo sesgo de verificación parcial.

La Tabla S1 proporciona una evaluación detallada de la calidad de los estudios a través de la herramienta QUADAS-2, así como de las reglas utilizadas para evaluar cada dominio.

Metaanálisis

La Figura 2 presenta el diagrama de bosque del ORD de los estudios incluidos. La heterogeneidad en los estudios comparando las mediciones del ITB oscilométrico y del ITB Doppler fue alta para el ORD ($I^2 = 75,6\%$), moderada para la sensibilidad ($I^2 = 46,1\%$) y nula para la especificidad ($I^2 = 0,0\%$). Los estimadores globales en el diagnóstico de la EAP fueron 32,49 en el ORD, 65% en la sensibilidad, 96% en la especificidad, 15,33 para la RV+ y 0,30 para la RV–.

La Tabla 2 representa las estimaciones globales de la precisión diagnóstica en el diagnóstico de la EAP. La Figura 3 muestra la curva HSROC global que estima la capacidad discriminatoria del ITB oscilométrico para identificar la EAP.

Las Figuras 4 y 5 representan el diagrama de bosque global para la sensibilidad y especificidad en el metaanálisis.

Tiempo de medición para el ITB Doppler e ITB oscilométrico

Seis y siete estudios incluyeron el tiempo de medición para el ITB Doppler e ITB oscilométrico, respectivamente. El tiempo de medición del ITB Doppler varió desde 6,65 a 14,00 minutos, mientras que el tiempo para el ITB oscilométrico varió desde 2,0 a 8,1 minutos. El tiempo necesario para la realización del ITB Doppler fue significativamente más largo (10,06 minutos, 95% IC: 6,76-13,35) que el necesario para el ITB oscilométrico (5,90 minutos, 95% IC: 5,08-6,73), mostrando además una mayor variabilidad inter e intra estudios, ver Figura S2.

Análisis de subgrupos

Unidad de análisis ("por sujetos" vs "por piernas"). El análisis "por sujetos" mostró un mayor ORD que el análisis "por piernas": 36,4 (I^2 = 73,5%) vs 29,0 (I^2 = 80,7%), ver Figura S3. Las estimaciones globales de precisión diagnóstica en este análisis de subgrupos están representadas en la Tabla 2. Las Figuras S4 y S5 muestran las curvas HSROC según la unidad de análisis.

Inclusión o no de errores oscilométricos. Cuando se analizaron los errores oscilométricos como EAP equivalentes, el ORD y la sensibilidad se incrementaron desde 28,29 hasta 31,48 y desde 58% a 63%, respectivamente. La especificidad no cambió sustancialmente (95% vs 94%), ver Tabla 2.

Naturaleza de las poblaciones. Ocho estudios [14, 16, 17, 32, 33, 35, 40, 44] incluyeron poblaciones de Atención Primaria (mayoritariamente pacientes sin síntomas de EAP), ocho estudios [29, 31, 37-39, 41-43] incluyeron poblaciones procedentes de Servicios con riesgo cardiovascular intermedio y cinco estudios [15, 17, 30, 34, 36] incluyeron poblaciones de Servicios de Vascular. La prevalencia ponderada de EAP fue 6,0% en Atención Primaria, 25,5% para los Servicios de riesgo cardiovascular intermedio y 35,0% para los Servicios de Vascular. Con respecto al ORD, estas estimaciones fueron 44,68, 24,91 y 31,84, respectivamente. Las estimaciones para la sensibilidad y especificidad para cada una de las poblaciones mencionadas, y en orden de aparición, fueron: 50%, 65% y 77% para la sensibilidad y 97%, 92% y 91% para la especificidad. Ver Figuras S6-S8.

Análisis de sensibilidad para el efecto de los estudios individuales

La influencia de cada estudio en el ORD global fue estimada realizando el metaanálisis tras excluir los estudios uno a uno. Ningún estudio modificó significativamente el ORD global, lo que indica que la estimación global puede ser considerada como robusta.

Meta-regresión

Se realizó meta-regresión univariable y multivariable para estimar la contribución de las potenciales covariables arriba mencionadas que pudieran explicar la heterogeneidad, ver "Análisis estadístico y síntesis de los datos". En el modelo univariable, con respecto al ORD, solo un cálculo del ITB Doppler basado en fórmulas estándar o no (β (SE) = 1,51 (0,43), p = 0,003, I^2 = 56,3%) y la diabetes (β (SE) = –0,02 (0,00), p = 0,025, I^2 = 71,4%) alcanzaron significación estadística, ver Tabla S2. Para la sensibilidad, un cálculo del ITB Doppler basado en fórmulas estándar o no (β (SE) = 0,40 (0,09), p = 0,001, I^2 = 0,0%), también logró significación estadística, mientras que no hubo diferencia a lo largo de los estudios con respecto a la especificidad. Similarmente, en el análisis multivariable, tanto un cálculo del ITB Doppler basado en fórmulas estándar o no y la diabetes alcanzaron significación estadística para el ORD. Hubo una tendencia hacia valores más altos de ORD en aquellos estudios con un cálculo estándar del ITB Doppler y con una baja prevalencia de diabetes. Tales covariables explicaron el 86,7% de la varianza total, ver Tabla S3.

Sesgo de publicación

De acuerdo con el método de Deeks, el test de asimetría no sugiere la presencia de un gran sesgo de publicación (intercepto 1,68, 95% IC: –0,13-3,49, p = 0,051), tendiendo aquellos estudios con peor precisión diagnóstica a tener mayores valores de ORD, ver Figura S9.

Tabla 1. Características de las poblaciones, oscilómetros y precisión diagnóstica de los estudios incluidos en el metaanálisis que realizaron análisis "por sujetos" (no piernas), "por piernas" (no sujetos) y con unidad de análisis no definida.

Referencia	Población	n	Edad (años)	Género (% varón)	EAP prevalencia[€]	ITB Doppler	ITB oscilométrico	Oscilómetro	Sens (%)	Esp (%)	ORD	AUC
Análisis "por sujetos"												
Benchimol, 2004	Consulta Cardiología	219[a] 212[b]	55,0	62	29,7	↑DPA o PTA/↑BA	Tobillo/↑BA	OMRON M4[g]	76	95	52,1	
Benchimol, 2009	Consulta Medicina Preventiva	354[a] 196[b]	50,5	74	13,3	PTA/↑BA	Tobillo/↑BA[j]	OMRON HM 722[g]	92	98	362,6	
Ena, 2011	Diabéticos	110[a] 93[b]	71,0	65	32,3	↑DPA o PTA/↑ BA	Tobillo/↑BA[j]	OMRON M6[g]	67	87	12,7	0,870
Novo-García, 2012	Diabéticos Tipo II	215[a] 193[b]	69,5	56	19,7	DPA o PTA/BA mismo lado	Tobillo/ BA mismo lado	OMRON M6[g]	37	92	6,8	0,764
Arévalo-Manso, 2012	Ictus o accidente isquémico transitorio	30[a]	67,8	66	26,7	↑DPA o PTA/↑ BA	Tobillo (PTA)/↑BA	OMRON HEM-907[g]	100	100	765,0	1,000
Nelson, 2012	Alto riesgo cardiovascular	250[a] 242[b]	71,2	69	21,5	DPA o PTA/↑BA AUSC	NR	OMRON HEM-907[g]	62	92	16,8	0,870
Takahashi, 2013	Supervivientes de bomba atómica	115[a] 113[b]	72,3	41	8,8	PTA/R BA	Tobillo/↑BA[i]	OMRON VP2000[f,g]	50	100	207,0	
Umuerri, 2013	Consulta Hipertensión	153[a]	57,5	67	41,8	Más sonora DPA o PTA/↑BA	Tobillo/↑BA	OMRON M3[g]	61	90	13,1	0,787
Forés, 2014	Atención Primaria	88[a]	72,7	48	13,6	NR	Tobillo/↑BA[j]	OMRON M6[g]	33	97	15,8	
Forés, 2014	Atención Primaria	88[a]	72,7	48	13,6	NR	Tobillo/↑BA[i]	Microlife Watch BP Office[f,g]	8	97	3,9	
Špan, 2016	Atención Primaria	136[a]	68,2	NR	10,3	↑DPA o PTA/↑ BA	NR[i]	MESI ABPI MD[f,h]	57	99	105,9	
Herráiz-Adillo, 2016	Atención Primaria y Servicio de Vascular	90[a] 82[b]	70,4	56	30,5	↑DPA o PTA/↑ BA	Tobillo/↑BA[i]	OMRON M3[g]	84	100	549,4	0,970

Table 1. Continuación.

Referencia	Población	n	Edad (años)	Género (% varón)	EAP prevalencia[€]	ITB Doppler	ITB oscilométrico	Oscilómetro	Sens (%)	Esp (%)	ORD	AUC
				Análisis "por piernas"								
Beckman, 2006	Clínica Vascular	201[a] 345[c]	66,0	47	27,8	↑DPA o PTA/↑BA	Tobillo/↑BA[j]	CasMed740[h]	D: 73 I: 88	D: 95 I: 85	32,9	
Vinyoles, 2007	Hipertensos de Atención Primaria	100[a] 157[c]	66,4	39	11,5	PTA o DPA si PTA indetectable/↑BA	Tobillo/↑BA	OMRON HEM 705CP[g]	D: 37 I: 20	D: 93 I: 97	7,2	
MacDougall, 2008	Clínica Vascular	57[a] 62[c]	65,0	84	32,3	↑DPA o PTA/ promedio (D+I) BA o ↑BA	Pantorrilla/ promedio (D+I) BA	OMRON HEM 711C[g]	71	89	19,1	
Aboyans, 2008	Clínica Vascular	54[a] 108[c]	58,2	52	23,1	↑DPA o PTA/promedio (D+I) BA o ↑BA	Tobillo/ promedio (D+I) BA[j]	Spengler ProM[g]	76	96	69,0	
Korno, 2009	Clínica Vascular	61[a] 120[c]	67,0	NR	56,7	↑DPA o PTA/↑BA mismo lado	Tobillo/↑BA[j]	CasMed 740[h]	71	92	27,4	0,920
Wohlfahrt, 2011{Wohlfahrt, 2011, A novel oscillometric device for peripheral arterial disease screening in everyday practice. The Czech-post MONICA study}	Población general	839[a] 1678[c]	54,3	47	1,1	↑DPA o PTA/D BA	NR[i]	Boso ABI system 100[f,h]	78	98	147,5	
Kollias, 2011	Clínica Cardiovascular	93[a] 183[c]	62,5	62	13,1	↑DPA o PTA/↑BA	NR[i]	Microlife Watch BP Office[f,g]	83	97	128,0	0,981
Rosenbaum, 2012	Sujetos con ≥ 2 factores de riesgo cardiovascular	157[a] 314[c]	59,1	51	17,8	OSC ↑DPA o PTA/ OSC D BA	Tobillo/↑BA[i]	SCVL[f,g]	57	89	10,3	
Novo-García, 2012	Diabéticos Tipo II	215[a] 403[c]	69,5	56	14,4	DPA o PTA/BA mismo lado	Tobillo/ BA mismo lado	OMRON M6[g]	24	94	4,9	0,724
Sinski, 2012	Pacientes con coronariopatía	80[a] 158[c]	70,1	66	35,4	PTA/↑ BA	NR[i]	Microlife Watch BP Office[f,g]	46	98	34,9	
Herráiz-Adillo, 2016	Atención Primaria y Servicio de Vascular	90[a] 167[c]	70,4	56	25,1	↑DPA o PTA/↑ BA	Tobillo/↑BA[i]	OMRON M3[g]	79	96	77,3	0,958

Tabla 1. Continuación.

Referencia	Población	n	Edad (años)	Género (% varón)	EAP prevalencia[e]	ITB Doppler	ITB oscilométrico	Oscilométrico	Sens (%)	Esp (%)	ORD	AUC
Unidad de análisis no bien definida												
Di Yacovo, 2010	Medicina interna	145	70,0	47	NR	NR	NR	NR	66	87	13,0	
Fröhlich, 2010	Consultas externas	100	NR	NR	40,0	NR	NR	Angio Experience[h]	56	92	14,6	0,740
Fröhlich, 2010	Consultas externas	100	NR	NR	40,0	NR	NR	Boso ABI system 100[f,h]	86	87	41,1	0,920
Hamel, 2010	Hospitalizados ≥ 65 años	287	79,6	48	13,3	↑DPA o PTA/↑BA	Tobillo/↑BA	OMRON M6[g]	34	96	12,4	
Khukhua, 2010	Sin síntomas de EAP	104	57,9	57	9,6	NR	NR	OMRON 705 IT[g]	90	100	-	
Bakalakou, 2011	NR	130	67,0	66	30,4	NR	NR	OMRON M4[g]	80	95	76,0	0,900
Campens, 2011	Clínica cardiológica	99	NR	NR	22,0	NR	NR	Datascope Acutorr Plus[g]	80	97	129,3	
Rantamaula, 2011	Diabéticos	100	NR	NR	18,5	NR	NR	OMRON M3[g]	43	94	11,8	
Balkanay, 2012	Clínica Cardiovascular	53	46,9	66	17,0	NR	NR	Microlife Watch BP Office[f,g]	6	97	2,1	
Laroche, 2012	>55 años con cualquier evento isquémico	505	69,0	63	NR	NR	NR	SCVL[f,g]	64	67	3,6	
Gerald Seinost, 2013	NR	372	NR	NR	NR	NR	NR	NR	D: 81 I: 74	D: 83 I: 84	D: 20,8 I: 14,9	
Liu, 2014	Diabéticos	230	NR	NR	NR	NR	NR	OMRON VP1000[f,g]	D: 94 I: 96	D: 95 I: 97	D: 297,7 I: 776,0	

ITB: índice tobillo-brazo; AUC: área bajo la curva; AUSC: técnica auscultatoria; BA: arteria braquial; ORD: odds ratio diagnóstico; DPA: arteria dorsal pedia; I: izquierdo; NR: no reportado; OSC: oscilométrico; EAP: enfermedad arterial periférica; PTA: arteria tibial posterior; D: derecho; Sens: sensibilidad; Esp: especificidad.
n, tamaño muestral: a: sujetos; b: número de sujetos realmente analizados, después de excluir aquellos con miembros calcificados, errores oscilométricos y aquellos sin mediciones Doppler y oscilométricas; c: número de piernas realmente analizadas, después de excluir aquellas calcificadas y los errores oscilométricos.
Prevalencia de EAP (según ITB Doppler): d: considerando sujetos (1 o 2 piernas patológicas); e: considerando piernas.
Fórmulas del índice tobillo-brazo: ↑: mayor valor es considerado; ↓: menor valor es considerado.Características de los oscilómetros: f: específicamente diseñado para la medición del ITB; g: validado para la medición de presión en el brazo; h: no validado; i: mediciones oscilométricas simultáneas; j: mediciones oscilométricas no simultáneas.

Tabla 2. Estimadores de precisión diagnóstica en el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica: global, por unidad de análisis ("por sujetos" vs "por piernas") y según los errores oscilométricos (inclusión vs exclusión).

Tipo de análisis	Nº de estudios	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	RV+	RV–	ORD
Global	20	65 (57-74)	96 (93-99)	15,33 (8,8-26,8)	0,30 (0,18-0,50)	32,49 (19,6-53,8)
"Por sujetos"	11	67 (57-78)	95 (90-100)	21,79 (10,3-46,0)	0,27 (0,13-0,54)	36,44 (16,7-79,3)
"Por piernas"	11	62 (51-76)	96 (92-99)	12,50 (5,8-26,8)	0,33 (0,16-0,67)	29,03 (14,6-57,9)
Errores OSC incluidos como EAP equivalentes	11	63 (50-78)	94 (89-99)	15,25 (7,2-32,3)	0,26 (0,13-0,51)	31,48 (13,6-72,9)
Errores OSC no incluidos	11	58 (46-74)	95 (90-100)	15,57 (7,2-33,8)	0,31 (0,15-0,62)	28,29 (13,2-60,6)

ORD, odds ratio diagnóstico; OSC, oscilométrico; RV–, razón de verosimilitud negativa; EAP, enfermedad arterial periférica; RV+, razón de verosimilitud positiva. Valores en paréntesis son los intervalos de confianza del 95%.

3.2.4. Discusión

La EAP es un frecuente trastorno vascular a menudo infradiagnosticado e infratratado, en parte debido a las limitaciones del ITB Doppler. Aunque un metaanálisis previo en 2012 reseñó una aceptable precisión diagnóstica del ITB oscilométrico, ningún estudio previo ha revisado y comparado exhaustivamente la precisión diagnóstica del ITB oscilométrico comparado con ITB Doppler usando un modelo HSROC.

Este metaanálisis contiene 20 estudios, incluyendo 1263 sujetos (3695 piernas). Las muestras proceden mayormente de Servicios de Vascular (principalmente pacientes con EAP), Servicios con riesgo cardiovascular intermedio (Medicina Interna, Cardiología, Ictus e Hipertensión) y Centros de Atención Primaria (principalmente pacientes asintomáticos para EAP).

En nuestro metaanálisis, el ORD global (un único indicador de precisión diagnóstica que aúna sensibilidad y especificidad) fue de 32,5. Esto significa que para el ITB oscilométrico, la razón de ventajas de un test positivo entre los sujetos con EAP sería 32 veces más alta que la razón de ventajas de un test positivo en pacientes sin EAP. Aunque no han sido establecidos puntos de corte específicos para el ORD en los test diagnósticos, ya que éstos dependen de muchas consideraciones adicionales, el valor exhibido por el ITB oscilométrico está en línea con otros test diagnósticos útiles (por ejemplo, el ORD del test fecal inmunoquímico para el cáncer de colón en pacientes sintomáticos es aproximadamente de 24 [45]).

Nuestras estimaciones ligeramente modifican aquellas previamente presentadas en una muestra menor [12] y usan un robusto enfoque multivariable para el metaanálisis (HSROC). Específicamente, nuestros datos revelan un alto valor de especificidad (96%). Esto, junto con una alta

RV+ (15,33), la cual es considerada como el mejor parámetro para asegurar la presencia de una patología [46], indican una excelente capacidad teórica del test para confirmar la EAP. Sin embargo, una modesta sensibilidad (65%) y RV– (0,30), sugieren solo una moderada habilidad del ITB oscilométrico para descartar la patología, presentando en teoría dificultades en un programa de cribaje debido a una alta tasa de falsos negativos. A pesar de estos defectos en la precisión diagnostica, la factibilidad ha demostrado ser una ventaja clave en el método oscilométrico. Con una media de 5,9 minutos, el ITB oscilométrico puede ser realizado en casi la mitad de tiempo que el ITB Doppler, y tuvo menor variabilidad inter e intra estudios. Además, la curva de aprendizaje para el ITB oscilométrico es mucho más corta que para el ITB Doppler, ya que en esencia es una técnica totalmente automática. De hecho, el ITB oscilométrico puede ser incluso más preciso que el ITB Doppler, cuando ambas técnicas son realizadas por personal con poca experiencia [47]. Éste podría ser el caso del cribado.

Por tanto, una buena precisión diagnóstica, junto con una gran factibilidad, bajo coste e inherente inocuidad muestran que el ITB oscilométrico podría ser útil en el diagnóstico de la EAP en la práctica clínica.

Los metaanálisis de precisión diagnóstica a menudo muestran gran heterogeneidad a lo largo de los estudios individuales. En nuestro metaanálisis, solo un ITB Doppler calculado según fórmulas estándar o no y la diabetes alcanzaron significación estadística en el ORD para explicar la heterogeneidad, de tal forma que aquellos estudios basados en fórmulas estándar y aquellos con una baja prevalencia de diabetes tuvieron mejores valores de ORD. Estos hallazgos ponen de relieve la falta de precisión diagnóstica del ITB oscilométrico en población diabética, como ha sido previamente informado en estudios que usaron confirmación por ultrasonidos o por angiografía [48, 49]. Tal como sugiere el análisis de meta-regresión, esta falta de precisión ocurre principalmente a expensas de la sensibilidad, lo que enfatiza el uso de puntos de corte por encima de 0,9 para la población diabética (valores entre 1,0 y 1,1 has sido sugeridos [48]). La razón fisiológica parece ser la calcificación, que torna las arterias rígidas y difícilmente comprimibles, haciendo al ITB menos confiable, especialmente en el caso de la oscilometría. Aunque no fue posible en este estudio (solo dos estudios se centraron específicamente en población diabética [16, 31]), sería interesante realizar un análisis de subgrupos de pacientes diabéticos como parte de un metaanálisis, para examinar los estimadores globales de sensibilidad y especificidad en dicha población.

Aunque los errores oscilométricos (inclusión o no) y la unidad de análisis (sujetos vs piernas) no alcanzaron significación estadística en la meta-regresión, se observó una tendencia hacia una mejor precisión diagnóstica cuando los errores oscilométricos eran analizados como EAP equivalentes y se consideraban sujetos en vez de piernas, especialmente a expensas de la sensibilidad. La razón para un mejor rendimiento en el grupo "por sujetos" es que solo una pierna patológica es necesaria para diagnosticar a un sujeto con EAP, por tanto, se incrementa la posibilidad de conseguir un acuerdo perfecto. Puesto que ya la presencia de una sola pierna patológica indica la existencia de alto riesgo cardiovascular, y teniendo en cuenta que casi la mitad de los estudios utilizaron un análisis "por piernas", la sensibilidad del ITB oscilométrico para detectar individuos con alto riesgo cardiovascular puede haber sido infravalorada.

En consecuencia, para detector individuos con alto riesgo cardiovascular, sugerimos un enfoque "por sujetos" y la consideración de los errores oscilométricos como EAP equivalentes. Ambas

consideraciones, junto con un incremento en el punto de corte, como ya sugirieron Verberk y cols. en un metaanálisis previo [12] (los oscilómetros tienden a dar valores de ITB más altos que el Doppler), podrían mejorar la sensibilidad, que es, como ha sido probado, la mayor limitación del ITB oscilométrico.

En nuestro estudio, la inclusión o no de los miembros calcificados, no parece explicar la heterogeneidad, probablemente debido a una baja prevalencia de calcificación. Sin embargo, puesto que la calcificación se incrementa con la edad, la diabetes y la insuficiencia renal crónica, un sesgo en la precisión diagnóstica global puede esperarse en dichas poblaciones. Por tanto, una estandarización en el análisis de los miembros calcificados es necesaria. En este sentido, nosotros probamos en un trabajo previo [17] que cuando los miembros calcificados eran considerados como EAP equivalentes, el ITB oscilométrico mantenía la precisión diagnóstica para detectar la EAP.

Similarmente, nuestro metaanálisis no demostró diferencias significativas según la técnica oscilométrica (simultánea vs secuencial, aparatos validados o no y aparatos específicamente diseñados para la medición del ITB o no). Esto sugiere que los aparatos oscilométricos que son convencionalmente utilizados para la medición de la presión arterial en el brazo, pueden ser una alternativa útil y barata en el diagnóstico de la EAP.

En nuestro metaanálisis, se demostró un efecto espectro en las distintas poblaciones. Éste es definido como una variación en la sensibilidad, especificidad o ambas a lo largo de los distintos estudios debido a distintas características patológicas, clínicas, comorbilidades o diferentes escenarios poblacionales [50]. En general, se probó que aquellas poblaciones estudiadas en los Servicios de Vascular mostraban mayores cifras de sensibilidad mientras que las poblaciones de Atención Primaria mostraban mayores especificidades. En teoría, mayores sensibilidades (pero menores especificidades) pueden ser esperadas en aquellas poblaciones que incluyen pacientes con más alto riesgo cardiovascular o con síntomas de EAP; sin embargo, lo opuesto es esperable en Centros de Atención Primaria. Por tanto, la generalización de las estimaciones sobre grupos específicos a la población general y viceversa, debería realizarse con cautela, en particular cuando exista heterogeneidad.

Este metaanálisis presenta algunas limitaciones inherentes a las revisiones sistemáticas y metaanálisis. Primero, la heterogeneidad fue alta en el ORD y la sensibilidad, limitando la posibilidad de dar directrices específicas para el uso clínico del ITB oscilométrico. Segundo, el análisis mostró cierto sesgo de publicación. En teoría, los estudios con baja precisión diagnóstica tienen menos (o más) probabilidad de ser publicados. Tercero, la validez de las estimaciones globales depende de la calidad de los estudios que forman el metaanálisis. El análisis de calidad de los estudios con el *QUADAS-2* mostró deficiencias en algunos estudios, especialmente en lo referente a los dominios de selección de los pacientes y test de referencia, ver Figura S1 y Tabla S1. Cuarto, aunque el ITB Doppler es considerado la prueba de referencia no invasiva, presenta limitaciones, especialmente cuando se realiza por personal con poca experiencia [47]. Cuatro estudios [29, 30, 40, 42] no reseñaron qué profesionales realizaban la técnica Doppler, por lo tanto, la precisión de la técnica Doppler no puede ser garantizada en todos los estudios. Aunque sería deseable comparar el ITB oscilométrico contra la angiografía como test de referencia, tal comparación parece injustificada, especialmente en poblaciones de bajo riesgo cardiovascular sin perspectivas de revascularización. Finalmente, para evitar valores indeterminados en el ORD, RV+ y RV–, una

corrección por continuidad fue hecha añadiendo 0,5 a cada casilla de las tablas 2x2. Esto puede ser considerado una manipulación de los datos.

Conclusión

El ITB oscilométrico en reposo mostró buena precisión diagnóstica y alta capacidad para diagnosticar la EAP en la práctica clínica. Asimismo, demostró excelente factibilidad, haciéndolo potencialmente una herramienta útil para programas masivos de cribado de la EAP, a pesar de presentar solo una sensibilidad moderada. Para detectar individuos con alto riesgo cardiovascular, sugerimos considerar los errores oscilométricos como EAP equivalentes y un enfoque "por sujetos" como unidad de análisis. Esto podría mejorar la sensibilidad, que es, junto con el rendimiento en diabéticos, la principal limitación del test.

Figuras. Véase manuscrito original

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de la búsqueda bibliográfica.

Figura 2. Diagrama de bosque del odds ratio diagnóstico del índice tobillo-brazo oscilométrico en comparación con el índice tobillo-brazo Doppler para detectar la enfermedad arterial periférica.

Figura 3. Curva *Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic* resumiendo la habilidad del índice tobillo-brazo oscilométrico para detectar la enfermedad arterial periférica en comparación con el índice tobillo-brazo Doppler.

Figura 4. Diagrama de bosque de la sensibilidad del índice tobillo-brazo oscilométrico en comparación con el índice tobillo-brazo Doppler para detectar la enfermedad arterial periférica.

Figura 5. Diagrama de bosque de la especificidad del índice tobillo-brazo oscilométrico en comparación con el índice tobillo-brazo Doppler para detectar la enfermedad arterial periférica.

3.3

Manuscrito 3

Factores que afectan la validez del índice tobillo-brazo oscilométrico para detectar la enfermedad arterial periférica

3.3.1. Introducción

La enfermedad arterial periférica es una manifestación prevalente de aterosclerosis, que afecta al 19,8% de hombres y 16,8% de mujeres en la población anciana [1]. Esta condición está considerada como un potente marcador de riesgo cardiovascular y mortalidad, especialmente a expensas de ratios elevados de arteriopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular [2]. Sin embargo, entre el 20% y 30% de los pacientes con EAP permanecen infradiagnosticados e infratratados [3, 4], en parte debido a las limitaciones del índice tobillo-brazo (ITB) Doppler, el test de referencia no invasivo para el diagnóstico de la EAP. Medidas de prevención secundaria tras un diagnóstico precoz podrían reducir la morbimortalidad en esta cohorte silente.

El ITB oscilométrico ha surgido como una herramienta útil para el diagnóstico de la EAP, especialmente debido a su simplicidad, bajo coste, corta curva de aprendizaje y factibilidad [5]. Los monitores automáticos de presión arterial basados en la oscilometría han sido ampliamente evaluados para la medición de la presión arterial del brazo, cumpliendo en la actualidad multitud de aparatos los criterios de validación de la *Association for the Advancement of Medical Instrumentation* (AAMI) y de la *British Hypertension Society* (BHS). Sin embargo, la literatura con respecto a su uso en la medición del ITB muestra resultados controvertidos [6].

La fiabilidad y validez deberían ser características claves para un test diagnóstico. Sin embargo, ha sido probado que la fiabilidad de los oscilómetros es menor en la medición de las presiones del tobillo en comparación con las del brazo [7]. Similarmente, el grado de acuerdo entre el ITB oscilométrico y Doppler fue solo moderado en un metaanálisis, con diferencias absolutas significativas entre ambos métodos [6]. En el mismo sentido, la sensibilidad del ITB oscilométrico para detectar la EAP tomando como test de referencia no invasivo el ITB Doppler es solo moderada (69,0%) [6]. Por tanto, muchos autores recomiendan usar un punto de corte por encima de 0,9 en el ITB oscilométrico, sugiriendo que los oscilómetros sobrestiman las presiones sistólicas del tobillo [5, 8, 9].

Se han identificado diversos factores con potencial influencia en el grado de acuerdo entre el ITB oscilométrico y Doppler. Una forma más cónica de la pierna en comparación con el brazo podría sesgar las mediciones del tobillo. Esto ha llevado a crear manguitos con forma espiral y trono-cónica, que en teoría se adaptan mejor a la anatomía de la pantorrilla en comparación con los manguitos tradicionales. Sin embargo, cómo esto podría afectar de distinta manera a las mediciones oscilométricas y Doppler permanece controvertido [10, 11]. Además, algunos estudios han sugerido que el ITB podría variar en relación con el rango de presiones del tobillo [9, 12], frecuencia cardiaca [13] y altura del paciente [14], potencialmente afectando a oscilómetros y Doppler de una manera diferente. Además, la diabetes está negativamente correlacionada con la precisión diagnóstica de los oscilómetros en comparación con el Doppler. La diabetes, así como la insuficiencia renal terminal y el envejecimiento, están asociados con calcificación de la pared arterial, tornando las arterias incompresibles y haciendo las presiones del tobillo menos confiables, especialmente para el método oscilométrico [8].

Pocos estudios han evaluado qué factores afectan el acuerdo y la validez del ITB oscilométrico en comparación con el ITB Doppler, lo que podría mejorar la habilidad diagnóstica del ITB oscilométrico para detectar la EAP y poblaciones con alto riesgo cardiovascular. Por tanto, este estudio tiene por objetivo evaluar aquellos factores anatómicos, demográficos y patológicos con potencial influencia en:

- El grado de acuerdo entre el ITB oscilométrico e ITB Doppler, calculado como las diferencias entre el ITB oscilométrico e ITB Doppler.
- La sensibilidad del ITB oscilométrico para detectar EAP, calculada como la tasa de falsos negativos en aquellos pacientes que presentan EAP.

3.3.2. Material y métodos

Diseño y participantes

Este estudio observacional prospectivo incluye 198 sujetos consecutivos (396 piernas) de dos emplazamientos diferentes: el Centro de Atención Primaria de Tragacete —Cuenca, España— y el Servicio de Vascular del Hospital Virgen de la Luz —Cuenca, España—.

En el Centro de Atención Primaria, los criterios de inclusión fueron edad > 65 años o sujetos con al menos uno de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: hábito tabáquico (actual o pasado), hipertensión, dislipemia y diabetes. En el Servicio de Vascular el único criterio de inclusión fue la sospecha de EAP (Cuestionario de Claudicación de Edinburgh positivo [15]). Un diseño con una doble muestra fue diseñado para evaluar un rango amplio de ITB, desde EAP severa (Servicio de Vascular) hasta población sana (Centro de Atención Primaria). En ambas poblaciones, los criterios de exclusión fueron: i) ulceración o edema en la pierna, ii) arritmia, iii) incapacidad para tolerar el decúbito supino, y iv) negativa a firmar el consentimiento informado.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Área de Salud de Cuenca (España), dando todos los participantes consentimiento escrito de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki [16].

Tamaño muestral

De acuerdo con Green [17] y considerando 10 potenciales covariables, el tamaño muestral mínimo para un modelo lineal sería de 104 + (número de covariables) = 114. Igualmente, la muestra mínima para evaluar los predictores individuales dentro del modelo de regresión sería de 104 + (número de covariables) = 119. Por tanto, un tamaño muestral de 316 cumpliría ambos requerimientos propuestos por Green. Según Hsieh [18] y considerando una ratio de falsos negativos del 3,2%, potencia = 80% y alfa = 5%, la capacidad de detección del ORD en el modelo de regresión logística estaría alrededor de 2,8.

Covariables

Se midieron las siguientes covariables: género, edad (años), circunferencia del tobillo y de la pantorrilla (cm), ángulo de la pantorrilla (radianes), altura (cm), peso (kg), perímetro abdominal (cm), ratio cintura-cadera, presión arterial sistólica oscilométrica braquial (mmHg), presión arterial sistólica Doppler del tobillo (mmHg), frecuencia cardiaca (latidos/minuto), creatinina (mg/dl), aclaramiento de creatinina ajustado (ml/min/1,73m^2), tabaco (paquetes/año), procedencia (Atención Primaria vs Vascular), y presencia de hipertensión, dislipemia y diabetes.

La circunferencia del tobillo fue medida 2 cm por encima del maléolo. La circunferencia de la pantorrilla fue medida en el punto medio del músculo gastrocnemio, habitualmente el punto

de mayor circunferencia. Una aproximación al ángulo (en radianes) de la curvatura de la pantorrilla fue calculada según propuso Mundt y cols. [10] a través del arco tangente de la pendiente que resulta de comparar la diferencia entre los diámetros de la pantorrilla y del tobillo (cateto opuesto) y la distancia entre los puntos de medición del tobillo y pantorrilla (cateto contiguo). Cuanto mayor era el ángulo, más cónica era la forma de la pantorrilla, con un valor teórico de "0" representando una pierna totalmente cilíndrica.

La frecuencia cardiaca y las presiones sistólicas braquiales fueron medidas por oscilometría durante la medición del ITB, considerando la media aritmética entre las primeras y segundas mediciones del brazo. Se consideró como la presión sistólica braquial final a la más alta de las presiones entre los brazos derecho e izquierdo.

Los factores de riesgo cardiovascular y la creatinina fueron obtenidos a través de la historia clínica electrónica. El aclaramiento de creatinina fue estimado por la ecuación de Cockcroft-Gault normalizada a 1,73 m^2 [19]. La dosis total acumulada de tabaco fue calculada en paquetes/año: (cigarrillos al día/20) x años de hábito tabáquico.

Índice tobillo-brazo

Todas las mediciones fueron realizadas por un único enfermero con experiencia en la medición del ITB, después de que todos los participantes reposaran 10 minutos en decúbito supino. Para atenuar por igual el efecto del estrés inicial en la técnica oscilométrica y Doppler, el orden de las mediciones fue randomizado. El manguito fue colocado 2 cm por encima del maléolo y de la flexura del codo en ambas técnicas, posicionando el sensor oscilométrico sobre las arterias tibial posterior y braquial. En ambas técnicas, cada pierna fue considerada como una unidad de análisis diferente.

El ITB Doppler fue realizado con el Doppler Ultrasonic Pocket Edan Sonotrax Basic® (Edan-Instruments, Shenzhen, China), con sonda de 8 MHz y esfigmomanómetro Riester diplomat presameter® (Riester, Jungingen, Alemania) con manguitos apropiados, de acuerdo con un protocolo estandarizado [20]. El cálculo del ITB Doppler fue: presión más alta Doppler del tobillo (dorsal pedia o tibial posterior) / presión más alta Doppler entre ambos brazos. La presión sistólica Doppler del tobillo fue calculada como el valor más alto entre las presiones de la arteria dorsal pedia y tibial posterior.

En la técnica oscilométrica, dos mediciones simultáneas consecutivas en los cuatro miembros fueron realizadas usando cuatro oscilómetros OMRON-M3® (HEM 7200E Omron Healthcare) con manguitos apropiados. El ITB oscilométrico fue calculado como: media de las presiones sistólicas oscilométricas de la pierna/ media de las presiones sistólicas oscilométricas del brazo con mayor presión.

Análisis estadístico

La adecuación de las variables a la distribución normal fue analizada con el test de Kolmogorov-Smirnov y el gráfico de probabilidad normal. Las diferencias de las variables paramétricas con distribución normal se evaluaron con la t de Student, mientras que en aquellas no normales se usó la U de Mann-Whitney. El grado de acuerdo y la correlación entre las variables fueron

evaluados a través del coeficiente de correlación intraclase y de Pearson, respectivamente, calculando los intervalos de confianza (IC) del 95%. A través de regresión lineal univariable y multivariable se evaluaron aquellas covariables que afectaban a las diferencias entre el ITB oscilométrico y el ITB Doppler.

Para evaluar la sensibilidad, en la regresión logística el ITB Doppler fue considerado el test de referencia, y el ITB oscilométrico el test a evaluar (ambos positivos para EAP si ITB ≤ 0,9). La incapacidad del oscilómetro para obtener una cifra de presión arterial en el tobillo (error oscilométrico) fue considerada como EAP equivalente. La variable resultado dicotómica era considerada como "verdadero positivo" (ITB oscilométrico e ITB Doppler eran ambos positivos para EAP) o "falso negativo" (ITB oscilométrico negativo e ITB Doppler positivo par EAP).

Tanto en la regresión lineal como logística, solo aquellos factores con un p valor < 0,200 en el modelo univariable fueron introducidos en el modelo multivariable, a través de un método de pasos "hacia atrás". Para evaluar el mejor punto de corte del ITB oscilométrico para diagnosticar la EAP, se eligió aquel que maximizaba el índice de Youden. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM-SPSS-Statistics® 20.

3.3.3. Resultados

De los 197 participantes (394 piernas), se encontró calcificación (ITB Doppler > 1,4) en 20 (5,1%) piernas, por tanto 374 piernas quedaron disponibles para el análisis de la ratio de falsos negativos en el diagnóstico de la EAP (errores oscilométricos considerados como EAP). Adicionalmente, el oscilómetro no pudo medir ningún valor de presión arterial en 29 (7,4%) piernas, por tanto 352 piernas quedaron disponibles para el análisis de las diferencias entre el ITB oscilométrico e ITB Doppler. La Tabla 1 representa las características de los participantes y la precisión diagnóstica del ITB oscilométrico por lugar de origen. En comparación con el subgrupo de Atención Primaria (89,8%), aquellos participantes del grupo de Vascular (10,1%) tuvieron prevalencias o valores significativamente más altos de edad, índice de masa corporal, perímetro abdominal, ratio cintura-cadera, frecuencia cardiaca, ingesta de tabaco, género masculino, hipertensión, dislipemia, diabetes y enfermedad arterial periférica, y valores más bajos de ángulo de la pantorrilla, aclaramiento ajustado de creatinina, ITB oscilométrico e ITB Doppler.

Diferencias en los resultados del ITB

La media del ITB oscilométrico e ITB Doppler fue 1,094 (95% IC: 0,843-1,345) y 1,073 (95% IC: 0,769-1,374), respectivamente. La media de las diferencias entre ambos métodos fue 0,021 (95% IC: 0,010-0,031) (p < 0,001). El coeficiente de correlación intraclase entre métodos fue de 0,754 (95% IC: 0,700-0,799), y el coeficiente de correlación de Pearson fue de 0,773 (95% IC: 0,710-0,824).

Sensibilidad y especificidad

Con el método Doppler, se encontró EAP en 62 (16,6%) de las piernas y con el método oscilométrico en 58 (15,5%). La sensibilidad y la especificidad globales del ITB oscilométrico para detectar la EAP fueron de 80,6% y 97,4% (90,0% y 81,8% en el subgrupo de Vascular; 71,9% y 98,0% en el subgrupo de Atención Primaria), (Tabla 1). De entre las 62 piernas diagnosticadas con EAP por

el Doppler, el ITB oscilométrico obtuvo 12 (19,3%) miembros falsos negativos. Similarmente, de entre las 312 piernas sin EAP diagnosticadas por el Doppler, 8 (2,6%) miembros fueron falsos positivos con la técnica oscilométrica.

Regresión lineal univariable y multivariable para predecir las diferencias entre los ITB

Se encontró correlación bivariada significativa entre las diferencias del ITB oscilométrico e ITB Doppler y la presión sistólica Doppler en el tobillo ($r = –0,554$, $p < 0,001$) y la circunferencia del tobillo ($r = 0,108$, $p = 0,043$), (Tabla 2). El análisis multivariable mostró que la presión sistólica Doppler en el tobillo ($\beta = –0,548$, $p < 0,001$), el género ($\beta = –0,250$, $p < 0,001$), el peso ($\beta = 0,230$, $p < 0,001$) y la presión sistólica braquial oscilométrica ($\beta = 0,147$, $p = 0,004$) eran las covariables que predecían las diferencias entre el ITB oscilométrico y Doppler ($R^2 = 0,273$). En hombres, en el análisis multivariable, la presión sistólica Doppler en el tobillo ($\beta = –0,610$, $p < 0,001$), la circunferencia del tobillo ($\beta = 0,176$, $p = 0,004$) y la presión sistólica braquial oscilométrica ($\beta = 0,136$, $p = 0,037$) fueron las covariables predictoras de las diferencias entre el ITB oscilométrico y Doppler ($R^2 = 0,344$). En mujeres, tales covariables fueron el peso ($\beta = 0,351$, $p < 0,001$) (Figura 2) y la presión sistólica Doppler en el tobillo ($\beta = –0,318$, $p < 0,001$) ($R^2 = 0,209$), (Tabla 3).

Las Tablas Suplementarias 1-4 (contenido online) representan las diferencias por percentiles entre el ITB oscilométrico e ITB Doppler por género, según la presión sistólica Doppler en el tobillo, el peso, la circunferencia del tobillo, y la presión sistólica braquial oscilométrica. El sesgo se distribuyó de manera homogénea en la presión sistólica Doppler del tobillo (tanto hombres como mujeres), peso (mujeres) y circunferencia del tobillo (mujeres). Sin embargo, dicha distribución no fue homogénea en peso (hombres), circunferencia del tobillo (hombres) y presión sistólica braquial oscilométrica (hombres y mujeres).

Regresión lineal univariable y multivariable para predecir la ratio de falsos negativos en la sensibilidad

En el modelo univariable, la ratio de falsos negativos se correlacionó con la presión sistólica Doppler del tobillo ($Exp(\beta) = 1,043$, $p = 0,004$) y el tabaco (paquetes/año) ($Exp(\beta) = 1,027$, $p = 0,014$), (Tabla 2). En el modelo multivariable, dichas covariables fueron el tabaco (paquetes/año) ($Exp(\beta) = 1,049$, $p = 0,002$) y la procedencia ($Exp(\beta) = 17,21$, $p = 0,009$) (R^2-Nagelkerke = 0,393), (Tabla 4). En los subgrupos de no fumadores y de Vascular, el mejor punto de corte del ITB oscilométrico para diagnosticar la EAP fue 0,912, mientras que en fumadores y Atención Primaria dicho punto de corte fue 0,966.

Tabla 1. Características de los participantes y precisión diagnóstica del índice tobillo-brazo oscilométrico por lugar de origen.

	Total	Vascular	Atención Primaria	P valor
Tamaño muestral, piernas	352	36 (10,1)	316 (89,8)	
Género (masculino)	186 (52,8)	26 (81,2)	160 (50,0)	**0,001**
Edad (años)	70,5 ± 13,0	75,3 ± 8,2	70,0 ± 13,3	**0,030**
Circunferencia tobillo (cm)	22,0 ± 1,95	22,1 ± 1,68	22,0 ± 1,98	0,795
Circunferencia pantorrilla (cm)	35,4 ± 3,12	34,8 ± 2,47	35,5 ± 3,17	0,206
Ángulo pantorrilla (radianes)	0,208 ± 0,033	0,193 ± 0,035	0,209 ± 0,032	**0,012**
Índice masa corporal (kg/m^2)	28,9 ± 4,56	30,0 ± 3,0	28,8 ± 4,7	**0,041**
Circunferencia abdominal (cm)	99,5 ± 12,1	107,4 ± 8,7	98,8 ± 12,1	**<0,001**
Índice cintura-cadera	0,96 ± 0,08	1,01 ± 0,07	0,95 ± 0,08	**<0,001**
Frecuencia cardiaca (lpm)	69,1 ± 11,9	74,8 ± 13,8	68,6 ± 11,6	**0,012**
Aclaramiento creatinina (ml/min/1.73m^2)	75,9 ± 24,5	64,8 ± 15,8	77,1 ± 24,9	**0,002**
Tabaco (paquetes/año)	16,1 ± 24,7	47,8 ± 34,4	13,2 ± 21,5	**<0,001**
Obesidad	132 (37,5)	16 (50,0)	116 (36,2)	0,126
Hipertensión	241 (68,5)	31 (96,9)	210 (65,6)	**<0,001**
Dislipemia	197 (56,0)	25 (78,1)	172 (53,8)	**0,008**
Diabetes	118 (33,5)	25 (78,1)	93 (29,1)	**<0,001**
ITB oscilométrico	1,094 ± 0,13	0,866 ± 0,13	1,117 ± 0,10	**<0,001**
ITB Doppler	1,073 ± 0,15	0,840 ± 0,18	1,097 ± 0,13	**<0,001**
Enfermedad arterial periférica*	62 (16,6)	30 (73,2)	32 (9,6)	**<0,001**
Sensibilidad*	80,6	90,0	71,9	
Especificidad*	97,4	81,8	98,0	
ORD*	158,3	40,5	125,6	
AUC*	0,967	0,903	0,960	

ITB: índice tobillo-brazo; AUC: área bajo la curva ROC; lpm: latidos por minuto; ORD: odds ratio diagnóstico.
Variables continuas: medias ± desviaciones estándar.
Variables categóricas: N y porcentajes.
En negrita: correlación significativa a nivel de 0,05.
*Errores oscilométricos incluidos como enfermedad arterial periférica equivalentes, N = 374.

Tabla 2. Correlación de los factores con influencia potencial en las diferencias entre el índice tobillo-brazo oscilométrico y Doppler, y la tasa de falsos negativos en el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica.

Covariables	Diferencia ITB oscilométrico–ITB Doppler		Sensibilidad	
	Correlación Pearson	Sig. (bilateral)	Exp (b)	Sig. (bilateral)
Género	–0,099	0,064	0,947	0,942
Edad	–0,002	0,976	0,988	0,709
Circunferencia tobillo	0,108	**0,043**	1,046	0,763
Circunferencia pantorrilla	0,048	0,369	1,054	0,558
Ángulo pantorrilla	–0,088	0,106	843,2	0,431
Talla	0,029	0,592	0,030	0,365
Peso	0,082	0,123	0,984	0,441
Circunferencia abdominal	0,080	0,136	1,003	0,877
Índice cintura-cadera	0,022	0,682	12,37	0,579
Presión sistólica oscilométrica braquial	–0,098	0,068	1,005	0,759
Presión sistólica Doppler tobillo	–0,554	**<0,001**	1,043	**0,004**
Frecuencia cardiaca	0,052	0,333	1,037	0,157
Creatinina	–0,021	0,703	7,796	0,088
Aclaramiento creatinina	0,052	0,339	0,975	0,174
Tabaco	0,079	0,142	1,027	**0,014**
Hipertensión	0,051	0,339	0,571	0,467
Dislipemia	0,040	0,455	0,659	0,583
Diabetes	0,047	0,375	0,267	0,059
Procedencia	–0,019	0,719	3,522	0,082

ITB: Índice tobillo-brazo; Sig: nivel de significación.
En negrita: correlación significativa a nivel de 0,05.
Codificación de variables que influyen en la sensibilidad:
1: falso negativo.
0: verdadero positivo.
Codificación de las variables independientes:
1: hombre, procedencia de Atención Primaria, hipertensión, dislipemia y diabetes.
0: mujer, procedencia de Vascular, no-hipertensión, no-dislipemia y no-diabetes.

Tabla 3. Regresión lineal multivariable de los factores que modifican las diferencias entre el índice tobillo-brazo oscilométrico y Doppler.

	Coeficientes no estandarizados	IC 95%		Significación	Coeficientes estandarizados	R^2
		Inferior	Superior			
Modelo global						0,273
Constante	0,153	0,067	0,239	0,001		
Presión sistólica Doppler tobillo	–0,002	–0,003	–0,002	0,000	–0,548	0,198
Género	–0,049	–0,069	–0,029	0,000	–0,250	0,216
Peso	0,002	0,001	0,002	0,000	0,230	0,256
Presión sistólica oscilométrica braquial	0,001	0,000	0,001	0,004	0,147	0,273
Modelo en hombres						0,344
Constante	0,010	–0,181	0,202	0,915		
Presión sistólica Doppler tobillo	–0,002	–0,003	–0,002	0,000	–0,610	0,302
Circunferencia tobillo	0,010	0,003	0,017	0,004	0,176	0,328
Presión sistólica oscilométrica braquial	0,001	0,000	0,002	0,037	0,136	0,344
Modelo en mujeres						0,209
Constante	0,069	–0,053	0,191	0,266		
Peso	0,003	0,002	0,004	0,000	0,351	0,108
Presión sistólica Doppler tobillo	–0,002	–0,002	–0,001	0,000	–0,318	0,209

IC: intervalo de confianza.
Potenciales covariables introducidas en los modelos fueron: circunferencia abdominal (cm), circunferencia del tobillo (cm), ángulo de la pantorrilla (radianes), presión sistólica Doppler tobillo (mmHg), presión sistólica oscilométrica braquial (mmHg), tabaco (paquetes/año), peso (kg) y además el género para el modelo global (1 hombre, 0 mujer).

Tabla 4. Regresión logística multivariable de los factores que modifican la sensibilidad del índice tobillo-brazo oscilométrico para detectar la enfermedad arterial periférica.

Modelo	Coeficientes no estandarizados	IC 95%		Significación	Exp (B)
		Inferior	Superior		
Constante	-4,995			0 ,000	0 ,007
Tabaco	0,047	1,018	1,080	0 ,002	1 ,049
Procedencia	2,846	2,057	144,0	0 ,009	17 ,21
Resumen modelo					
	-2 log	R^2 Cox & Snell	R^2 Nagelkerke		
	42,082	0,253	0,393		

IC: intervalo de confianza.
Potenciales covariables introducidas en el modelo fueron: creatinina (mg/dl), aclaramiento creatinina (ml/min/1.73m^2), diabetes (1 Sí, 0 No), Presión sistólica Doppler tobillo (mmHg), frecuencia cardiaca (latidos por minuto), procedencia (1 Atención Primaria, 0 Vascular) y tabaco (paquetes/año).
Variable dicotómica resultado: 1, falso negativo; 0, verdadero positivo.

3.3.4. Discusión

Este estudio observacional identificó varios factores que influyen en la sensibilidad y el grado del acuerdo entre el ITB oscilométrico y el ITB Doppler, lo que en teoría podría mejorar la capacidad diagnóstica del ITB oscilométrico para detectar y clasificar la EAP. La presión sistólica Doppler del tobillo, el género y el peso fueron las principales variables que influyeron el grado del acuerdo. Análogamente, el tabaco y la procedencia influyeron la falta de sensibilidad para el diagnóstico de la EAP.

La presión sistólica Doppler del tobillo fue el principal factor que influyó el grado del acuerdo, especialmente en los hombres, de tal forma que el oscilómetro sobrestimó las bajas presiones e infraestimó las altas presiones. Este hallazgo es consistente con otros trabajos [9, 21], y prueba que el ITB oscilométrico podría clasificar erróneamente hacia estadios menos severos de EAP, además de mostrar una falta de precisión para detectar calcificación. Una corrección del ITB oscilométrico según las presiones Doppler del tobillo sería posible. Sin embargo, esto parece poco práctico, ya que es necesario el Doppler e innecesario ya que dicha corrección no mejoraría la discriminación de la EAP. Dicha discriminación quizá sea la principal utilidad del ITB oscilométrico, especialmente en un escenario de Atención Primaria, donde el ITB Doppler puede ser inaccesible o impreciso al ser realizado por profesionales con poca experiencia [22]. Además, una mala clasificación de la severidad de la EAP no parece ser tan importante en Atención Primaria, ya que dichos individuos con EAP serán remitidos a Centros de Vascular, donde se realizará un preciso estadiaje de la enfermedad. Un sesgo causado por un efecto de regresión a la media y emparejamientos matemáticos al estudiar la relación entre el valor inicial y el cambio ha sido informado [23]. Por tanto, no podemos excluir que la correlación entre las diferencias (ITB oscilométrico – ITB Doppler) y la presión sistólica Doppler del tobillo esté falsamente elevada. No obstante, al aplicar la corrección propuesta por Oldham [24], la correlación permanece significativa, sugiriendo una asociación de las variables real.

El peso fue otra covariable que influyó el grado del acuerdo, especialmente en mujeres, de tal forma que, a mayor peso, mayores diferencias. Puesto que este sesgo explicó una moderada variabilidad [25], y al presentar el sesgo una distribución uniforme a lo largo del rango de pesos, la corrección del ITB oscilométrico en mujeres parece factible. Sin embargo, tal como ocurre con las presiones Doppler del tobillo, esta covariable tampoco influyó en la habilidad del ITB oscilométrico para detectar la EAP.

De acuerdo con la anatomía de la pierna, circunferencias del tobillo más grandes mostraron mayores diferencias entre métodos en los hombres. Esto está en consonancia con los hallazgos en el brazo, donde manguitos pequeños (o circunferencias del brazo aumentadas) sobreestiman la presión, enfatizando la importancia de usar manguitos con la talla adecuada. En contraste con Mundt y cols. [10], ni el ángulo ni la circunferencia de la pantorrilla parecen influir el grado del acuerdo, por tanto sugiriendo que los manguitos convencionales de tipo paralelo pueden ser apropiados para la medición del ITB.

La sensibilidad es quizá el principal inconveniente del ITB oscilométrico, limitando su uso para descartar la EAP. En nuestro estudio, el tabaco y la procedencia fueron factores significativos que explicaron la falta de sensibilidad. Con respecto a la sensibilidad, valores límite del ITB oscilométrico en sujetos procedentes de Atención Primaria y fumadores deberían indicar EAP, con un punto de corte para EAP estimado en ambos grupos de 0,966. El odds ratio (OR) para un resultado falso negativo del ITB oscilométrico fue 3,5 en los Centros de Atención Primaria (sensibilidad = 71,9%) en comparación con los Centros de Vascular (sensibilidad = 90,0%). Este marcado efecto espectro [26] parece lógico, ya que más prevalencia y casos más severos —y por tanto más fácilmente diagnosticables— de EAP son esperables en un Centro de Vascular. Ciertamente, la sensibilidad fue solo moderada en una procedencia de Atención Primaria pero, puesto que el odds ratio diagnóstico (ORD) es alto, la corrección del punto de corte para detectar la EAP (por encima de 0,9) podría contribuir a una buena precisión y sensibilidad del oscilómetro.

Paradójicamente, en la población con hábito tabáquico, el OR para un falso negativo del ITB oscilométrico fue 3,3 en comparación con los no fumadores. En teoría, como así ocurrió con los pacientes de Vascular, los fumadores deberían tener grados más severos de EAP [27], lo que debería resultar en una mejor sensibilidad. En nuestro estudio, una mucho mejor precisión diagnóstica del ITB oscilométrico en no fumadores vs fumadores (ORD: 989 vs 55,7) parece estar detrás de esta mejor sensibilidad. Aunque la estratificación es un procedimiento útil para manejar la heterogeneidad entre grupos, ésta está limitada por el tamaño muestral de los subgrupos. Por tanto, un bajo recuento en algunas celdas de la tabla de contingencia 2x2 en no fumadores podría sesgar la arriba mencionada asociación.

Junto al bajo tamaño muestral de algunos subgrupos, otras limitaciones pueden encontrarse en el presente estudio. Una limitación inherente a un diseño de estudio con examen bilateral es la población de estudio. Puesto que cada pierna fue considerada como una unidad independiente de análisis, las variables demográficas de los participantes fueron duplicadas para cada una de las piernas. Por otro lado, los modelos de regresión explicaron aproximadamente el 25-30% de las diferencias entre los métodos oscilométrico y Doppler. Por tanto, otras variables desconocidas pueden estar detrás de estas diferencias. Además, nuestro estudio evaluó la anatomía de la pierna, pero no su composición, lo que puede ser considerado una limitación. Puesto que huesos, vasos, músculos y grasa exhiben propiedades físicas distintas potencialmente involucradas

en la transmisión de las fluctuaciones oscilométricas [28], y puesto que hombres y mujeres presentan distinta composición corporal, sería interesante realizar resonancia magnética o bioimpedancia para conocer cómo la composición de la pierna puede influir en el grado del acuerdo.

La fortaleza de este estudio está basada en un diseño prospectivo y análisis multivariable. Los modelos multivariables permiten conocer la relativa relevancia de muchos factores involucrados en una variable resultado, cuando éstos son muy numerosos y están estrechamente relacionados, como puede ocurrir en las variables anatómicas y en los factores de riesgo cardiovascular. Para estimar la contribución real de las arriba mencionadas covariables, sería interesante validar estos modelos en distintas poblaciones.

Conclusiones

Nuestro estudio identificó diversas covariables que explican la falta de acuerdo entre el ITB oscilométrico e ITB Doppler. En teoría, la corrección de los valores del ITB oscilométrico según estas covariables podría mejorar el grado del acuerdo, convirtiendo al oscilómetro en una potente herramienta epidemiológica. Sin embargo, puesto que ninguna de estas variables explicó una falta de sensibilidad del ITB oscilométrico para detectar la EAP, tal corrección parece innecesaria, especialmente en los Centros de Atención Primaria, donde la mera discriminación de la EAP (más que su estadiaje) parece ser la mayor utilidad del ITB oscilométrico.

Por otro lado, la comentada corrección tendría algunas dificultades: mediciones Doppler son necesarias, la distribución del sesgo no es siempre uniforme a lo largo de las variables (p ej. en la circunferencia del tobillo) y la magnitud del sesgo no es siempre clínicamente relevante.

La procedencia y el hábito tabáquico predijeron una falta de sensibilidad para diagnosticar la EAP, sugiriendo un punto de corte por encima de 0,9 del ITB oscilométrico para detectar EAP en centros de Atención Primaria y en población fumadora.

Figuras. Véase manuscrito original

Figura 1. Diagrama de dispersión de las diferencias entre los índices tobillo-brazo oscilométrico y Doppler según las presiones sistólicas Doppler del tobillo en hombres.

Figura 2. Diagrama de dispersión de las diferencias entre los índices tobillo-brazo oscilométrico y Doppler según el peso en mujeres.

3.4

Manuscrito 4

Diferencias simultáneas entre la presión sistólica interbrazos e inter-piernas para diagnosticar la enfermedad arterial periférica: un estudio de precisión diagnóstica

Artículo original

3.4.1. Introducción

La enfermedad arterial periférica (EAP) es un indicador de extensa aterosclerosis que afecta al 16,8% de las mujeres y 19,8% de los hombres en una población anciana [1]. Aunque la EAP es altamente prevalente, solo un tercio de los casos tienen síntomas típicos [2, 3]. Este hecho, junto con las limitaciones inherentes al índice tobillo-brazo Doppler —la prueba de referencia no invasiva en el diagnóstico de la EAP—, lleva a que hasta el 80% de los pacientes con EAP permanezcan infradiagnosticados e infratratados. Una terapia agresiva en esta población silente, con un alto riesgo cardiovascular, podría mejorar su morbimortalidad [4].

Se considera que existe una alta diferencia de presión sistólica entre los brazos (DPSIB) cuando ésta es ≥ 10 mmHg, con una prevalencia que alcanza hasta el 19,6% de los individuos en las consultas clínicas [5]. Su reconocimiento tiene implicaciones, no solo para un correcto diagnóstico y tratamiento de la hipertensión, sino también como marcador de EAP [6]. Puesto que la importancia de una medición bilateral de la presión arterial en los brazos ha sido enfatizada en la práctica clínica [7, 8], la DPSIB puede ser una herramienta factible para el diagnóstico de la EAP y de aquellos individuos con un riesgo cardiovascular y mortalidad aumentados [9, 10].

Los aparatos de monitorización de la presión arterial automáticos basados en la oscilometría han demostrado gran factibilidad y buena capacidad para diagnosticar la EAP [11, 12]. Además, permiten una medición simultánea de la DPSIB y de la diferencia de presión sistólica entre piernas (DPSIP). Esto es importante, ya que ha sido demostrado que una técnica consecutiva en la medición de la DPSIB incrementa hasta tres veces la prevalencia de una DPSIB aumentada, en comparación con una técnica simultánea [13]. De manera análoga, estas diferentes técnicas (simultánea vs consecutiva) también influyen en la asociación de una alta DPSIB con la morbilidad y mortalidad [6, 14, 15].

De forma similar a la DPSIB, la DPSIP también ha demostrado estar fuertemente relacionada con la EAP y quizá ser un indicador de alto riesgo cardiovascular [6]. Un reciente metaanálisis mostró que una medición simultánea de la DPSIB ≥ 10 mmHg predecía la EAP con una sensibilidad del 16,6% y con una especificidad del 91,9% [6]. Sin embargo, la capacidad diagnóstica de una DPSIP aumentada y los puntos de corte ideales para el diagnóstico son poco conocidos. Puesto que los miembros inferiores son más propensos a verse afectados por la EAP que los miembros superiores, nosotros hipotetizamos que la DPSIP podría ser un mejor predictor de la EAP que la DPSIB. Hasta donde nosotros conocemos, éste es el primer estudio que analiza la precisión diagnóstica y puntos de corte ideales para una medición simultánea de la DPSIB y de la DPSIP en comparación con el ITB Doppler en una población de Atención Primaria. Un segundo objetivo fue analizar si la adición de la DPSIB o la DPSIP al ITB oscilométrico podrían mejorar la capacidad del oscilómetro para detectar la EAP.

3.4.2. Material y Métodos

Diseño y participantes

Este estudio prospectivo tiene por objetivo comparar la DPSIB, la DPSIP y el ITB oscilométrico (test a evaluar) y el ITB Doppler (test de referencia) para detectar la EAP, y es acorde a los requeri-

mientos del *Standards for Reporting of Diagnosis Accuracy Group* (STARD) [17, 18], (Gráfico Suplementario 1).

El estudio incluye 174 sujetos reclutados por muestreo consecutivo del Centro de Salud de Tragacete (Cuenca, España) desde Enero de 2015 a Mayo de 2016. Los criterios de inclusión fueron: edad ≥ 65 años o sujetos con al menos uno de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: diabetes, dislipemia, hipertensión o hábito tabáquico (presente o pasado). Los criterios de exclusión fueron: i) ulceración o edema en la pierna, ii) fibrilación auricular, iii) incapacidad para tolerar el decúbito supino, iv) obesidad mórbida y v) negativa a firmar el consentimiento informado. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Cuenca (España), REG: 2015jPI0815. Todos los participantes fueron informados del propósito y procedimientos del estudio dando consentimiento informado por escrito de acuerdo con las recomendaciones generales de la Declaración de Helsinki [19].

Potencia estadística

Se hipotetizó que una razón de verosimilitud positiva (RV+) > 2,5 tendría valor clínico. En nuestro estudio, según la ecuación de Simel y de acuerdo con i) una sensibilidad de la DPSIP ≥ 10 mmHg para detectar EAP del 69%, ii) una especificidad del 85%, y iii) una prevalencia de EAP del 13,5%, un tamaño muestral de 171 sujetos tendría intervalos de confianza (IC) del 95% que excluirían una RV+ por encima de 2,9 [20].

Variables

A través de la historia clínica o mediante entrevista se obtuvo información sobre las siguientes variables: género, edad (años), valor más reciente de creatinina en el último año (mg/dl), aclaramiento de creatinina ajustado (ml/min/1.73m^2) [21], tabaco (paquetes/año), hipertensión, dislipemia y diabetes. Adicionalmente, se midieron mediante procedimientos estandarizados la altura (cm), el peso (kg), el índice de masa corporal (kg/m^2), la frecuencia cardiaca (latidos/minuto), la circunferencia de la cintura y de la cadera (cm) y la ratio cintura-cadera.

Test de referencia (ITB Doppler) y test a evaluar (DPSIB, DPSIP, e ITB oscilométrico)

Todas las mediciones se realizaron por un único enfermero con experiencia en la determinación del ITB según un orden aleatorizado, después de que los participantes reposaran durante 10 minutos en decúbito supino. En ambas técnicas, (Doppler y oscilometría), el ITB más bajo entre la pierna derecha e izquierda fue seleccionado, por tanto se consideraron los sujetos (no las piernas) como la unidad de análisis. Esto evita la duplicidad de las DPSIB y DPSIP dentro de cada sujeto.

El ITB Doppler fue realizado usando i) un Ultrasonic-Pocket-Doppler-Edan-Sonotrax-Basic® con sonda de 8 MHz y ii) un esfigmomanómetro Riester-diplomat-presameter® con manguitos adecuados, de acuerdo con un protocolo estandarizado [22]. El cálculo del ITB Doppler fue: la más alta de las presiones sistólicas del tobillo (dorsal pedia o tibial posterior) / la más alta de las presiones Doppler entre ambos brazos. Un ITB Doppler ≤ 0,9 fue considerado el test de referencia para diagnosticar la EAP.

En la técnica oscilométrica, dos mediciones simultáneas y consecutivas en los cuatro miembros fueron realizadas usando cuatro oscilómetros OMRON-M3® (HEM-7200E-Omron-Healthcare) con manguitos apropiados. El ITB oscilométrico fue calculado como: media de las presiones sistólicas oscilométricas en la pierna / media de las presiones sistólicas oscilométricas en el brazo con la mayor presión. El punto de corte para el ITB oscilométrico fue también de 0,9. Las presiones sistólicas en ambos brazos y piernas fueron medidas simultáneamente por oscilometría durante la medición del ITB, y calculadas como el promedio entre la primera y segunda medición. La DPSIB se calculó como: valor absoluto de (presión sistólica brazo derecho – presión sistólica brazo izquierdo). La DPSIP se calculó como: valor absoluto de (presión sistólica pierna derecha – presión sistólica pierna izquierda). En la técnica oscilométrica, cuando ninguna de las dos mediciones consecutivas obtenía un valor de presión arterial (i. e. error oscilométrico), la presión fue considerada "0 mmHg" [12].

Análisis estadístico

La asunción de normalidad de las variables se determinó mediante el gráfico de probabilidad normal y el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se compararon con la t de Student y la U de Mann-Whitney en las distribuciones normales y no normales, respectivamente. Las variables cualitativas se compararon con el X^2 de Pearson. Un p-valor bilateral ≤ 0,05 se consideró como significativo. La correlación entre el ITB Doppler y las DPSIB y DPSIP se estimó por el coeficiente de correlación de Pearson.

Una nueva variable dicotómica combinada ("DPSIB + ITB oscilométrico") fue creada para evaluar si la adición del test DPSIB al ITB oscilométrico mejoraba la capacidad de éste para diagnosticar la EAP. El resultado era considerado positivo cuando o bien la DPSIB o bien el ITB oscilométrico eran positivos, y negativo cuando ambos eran negativos. De manera similar, se creó la variable "DPSIP + ITB oscilométrico".

La precisión diagnóstica de los test a evaluar (DPSIB, DPSIP, ITB oscilométrico, "DPSIB + ITB oscilométrico" y "DPSIP + ITB oscilométrico") fue analizada mediante el cálculo de: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VP+), valor predictivo negativo (VP–), razón de verosimilitud positiva (RV+), razón de verosimilitud negativa (RV–), odds ratio diagnóstico (ORD) y curvas *Receiver Operational Characteristic* (ROC) con IC del 95%. El área bajo la curva ROC (AUC) fue estimada a través de un método no paramétrico empírico, y las curvas fueron comparadas a través del test de DeLong [23]. El mejor punto de corte global fue estimado a través del índice de Youden. El análisis estadístico se realizó con los programas IBM® SPSS® 20 y Medcalc® 15.2.2.

3.4.3. Resultados

De los 174 sujetos (348 piernas) que aceptaron participar en el estudio, 3 sujetos (6 piernas) fueron excluidos debido a calcificación (ITB > 1,4) en ambas piernas. Por tanto, 171 sujetos (342 piernas) fueron analizados; la edad media fue 70,5 ± 13,6 años, siendo 87 varones (50,9%). Siete sujetos (4,1%) mostraron calcificación en una pierna. Dos sujetos (1,2%) tuvieron errores oscilométricos en ambas piernas, mientras que 10 sujetos (5,8%) tuvieron errores oscilométricos en solo una pierna. La Figuras 1 y 2 representan las características de los participantes agrupados por DPSIP.

En nuestro estudio, 13 (7,6%) y 1 (0,6%) de los 171 sujetos tuvieron una DPSIB ≥ 10 y ≥ 15 mmHg, respectivamente. De manera similar, 38 (22,2%), 23 (13,5%) y 11 (6,4%) de los 171 sujetos tuvieron una DPSIP ≥ 10, ≥ 15 y ≥ 20 mmHg, respectivamente. La correlación del ITB Doppler con la DPSIB y la DPSIP fueron 0,073 (p = 0,343) y –0,628 (p < 0,001), respectivamente.

La Tabla 2 representa la precisión diagnóstica de: DPSIB, DPSIP, ITB oscilométrico, "DPSIB + ITB oscilométrico" y "DPSIP + ITB oscilométrico" en comparación con el ITB Doppler en el diagnóstico de la EAP. Para la DPSIB, DPSIP e ITB oscilométrico, las AUCs para predecir la EAP fueron 0,532 (95% IC: 0,394-0,669), 0,765 (95% IC: 0,616-0,915), y 0,977 (95% IC: 0,950-1,000), respectivamente, (Figure 3). Las diferencias entre AUCs fueron: DPSIB–DPSIP: 0,234 (95% IC: 0,015-0,452), p = 0,036; DPSIB–ITB oscilométrico: 0,445 (95% IC: 0,303-0,587), p < 0,001 y DPSIP–ITB oscilométrico: 0,212 (95% IC: 0,069-0,354), p = 0,003.

La variable combinada "DPSIB + ITB oscilométrico" tuvo un ORD = 49,3 (95% IC: 14,6-167,0), mientras que la "DPSIP + ITB oscilométrico" tuvo un ORD = 34,4 (95% IC: 9,5-125,1). El mejor punto de corte global del ITB oscilométrico fue 1,02 (sensibilidad = 95,7% y especificidad = 91,9%).

La Figura 4 representa el diagrama de puntos interactivo de una DPSIP ≥ 10 mmHg para el diagnóstico de la EAP.

Tabla 1. Características de los participantes según la diferencia de presión sistólica inter-piernas.

	Total pacientes	Diferencia presión sistólica inter-piernas < 10 mm Hg	Diferencia presión sistólica inter-piernas ≥ 10 mm Hg	P valor
Tamaño muestral, sujetos	171	133 (77,8%)	38 (22,2%)	
Género (hombres)	87 (50,9%)	67 (50,4%)	20 (52,6%)	0,806
Edad (años)	70,5 ± 13,6	69,1 ± 13,8	75,7 ± 11,2	**0,006**
Índice masa corporal (kg/m^2)	28,7 ± 4,9	28,4 ± 4,5	29,8 ± 6,2	0,194
Circunferencia abdominal (cm)	98,8 ± 12,8	97,8 ± 12,5	102,6 ± 13,1	**0,045**
Índice cintura-cadera	0,955 ± 0,080	0,947 ± 0,079	0,982 ± 0,075	**0,021**
Frecuencia cardiaca (lpm)	68,8 ± 11,6	68,1 ± 11,3	71,0 ± 12,7	0,319
Aclaramiento creatinina ajustado (ml/min/1.73m^2)	76,1 ± 25,3	78,1 ± 25,2	68,8 ± 24,6	**0,045**
Tabaco (paquetes/año)	13,7 ± 22,3	13,6 ± 22,1	13,9 ± 23,1	0,884
Presión sistólica brazo control	136,6 ± 16,9	136,0 ± 17,3	138,8 ± 15,6	0,368
Obesidad	62 (36,3%)	46 (34,8%)	16 (42,1%)	0,413
Hipertensión	114 (66,7%)	87 (65,4%)	27 (71,1%)	0,515
Dislipemia	93 (54,4%)	70 (52,6%)	23 (60,5%)	0,389
Diabetes	54 (31,6%)	35 (26,3%)	19 (50,0%)	**0,006**
EAP, sujetos	23 (13,5%)	7 (5,3%)	16 (42,1%)	**<0,001**
ITB oscilométrico[a]	1,116 ± 0,104	1,179 ± 0,062	1,114 ± 0,105	**0,023**
ITB Doppler[a]	1,096 ± 0,130	1,185 ± 0,076	1,093 ± 0,130	**0,010**
No-absoluta DPSIB[b]	1,2 ± 5,0	1,1 ± 5,2	1,4 ± 4,1	0,694
DPSIB	3,8 ± 3,4	3,9 ± 3,6	3,5 ± 2,5	0,453
No-absolute DPSIP[b,c]	–1,6 ± 7,6	–1,0 ± 4,4	–4,42 ± 15,4	**0,029**
DPSIP[c]	5,6 ± 5,4	3,6 ± 2,6	14,8 ± 5,4	**<0,001**

ITB: índice tobillo-brazo; lpm: latidos por minuto; DPSIB: diferencia de presión sistólica inter-brazos; DPSIP: diferencia de presión sistólica inter-piernas; EAP: enfermedad arterial periférica.
Variables continuas: medias ± desviaciones estándar.
Variables categóricas: N y porcentajes.
En negrita: correlación significativa al nivel de 0,05.
[a] Piernas con errores oscilométricos y calcificación fueron excluidas, N=321 piernas.
[b] Valores no-absolutos son calculados como: presión sistólica miembro derecho – presión sistólica miembro izquierdo.
[c] Errores oscilométricos excluidos, N=159 sujetos.

Tabla 2. Precisión diagnóstica de los indicadores de enfermedad arterial periférica comparados con el índice tobillo-brazo Doppler.

	DPSIB (EAP ≥ 10 mmHg)	DPSIP (EAP ≥ 10 mmHg)	ITB oscilométrico (EAP ≤ 0,9)	"DPSIB + ITB oscilométrico"	"DPSIP + ITB oscilométrico"
Verdaderos positivos	3	16	18	19	20
Verdaderos negativos	138	126	145	135	124
Falsos positivos	10	22	3	13	24
Falsos negativos	20	7	5	4	3
Sensibilidad	13,0 (0,0-29,0)	69,6 (48,6-90,5)	78,3 (59,2-97,3)	82,6 (64,9-100,0)	87,0 (71,0-100,0)
Especificidad	93,2 (88,9-97,6)	85,1 (79,1-91,2)	98,0 (95,4-100,0)	91,2 (86,3-96,1)	83,8 (77,5-90,1)
VP+	23,1 (0,0-49,8)	42,1 (25,1-59,1)	85,7 (68,4-100,0)	59,4 (40,8-77,9)	45,5 (29,6-61,3)
VP–	87,3 (81,8-92,8)	94,7 (90,6-98,9)	96,7 (93,5-99,9)	97,1 (94,0-100,0)	97,6 (94,6-100,0)
RV+	1,93 (0,57-6,49)	4,68 (2,92-7,49)	38,61 (12,34-120,79)	9,40 (5,42-16,33)	5,36 (3,60-7,99)
RV–	0,93 (0,79-1,10)	0,36 (0,19-0,67)	0,22 (0,10-0,48)	0,19 (0,08-0,47)	0,16 (0,05-0,45)
ORD	2,07 (0,5-8,1)	13,1 (4,8-35,5)	174,0 (38,3-789,9)	49,3 (14,6-167,0)	34,4 (9,5-125,1)
AUC	0,532 (0,394-0,669)	0,765 (0,616-0,915)	0,977 (0,950-1,000)	0,869 (0,775-0,963)	0,854 (0,767-0,941)
Mejor punto de corte	≤ 1,25	> 8,50	≤ 1,02	-	-

ITB: índice tobillo-brazo; AUC: área bajo la curva ROC; ORD: odds ratio diagnóstico; DPSIB: diferencia de presión sistólica inter-brazos; DPSIP: diferencia de presión sistólica inter-piernas; RV+: razón de verosimilitud positiva; RV–: razón de verosimilitud negativa; EAP: enfermedad arterial periférica; VP+: valor predictivo positivo; VP–: valor predictivo negativo.

3.4.4. Discusión

Este estudio analiza la precisión diagnóstica de la DPSIB y la DPSIP comparadas con el ITB Doppler para detectar la EAP en una población de Atención Primaria. Nuestros resultados prueban que la DPSIP tiene una aceptable precisión en el diagnóstico de la EAP, mientras que la capacidad diagnóstica de la DPSIB fue despreciable. La precisión diagnostica del oscilómetro para detectar la EAP no se vio mejorada ni por la adición de la DPSIP, ni por la adición de la DPSIB.

En nuestro estudio, la DPSIP identificó la EAP con una sensibilidad y especificidad del 69,6% y del 85,1%, respectivamente. Con un ORD de 13,1, en nuestra población de estudio, la razón de ventajas para un test positivo entre los sujetos con EAP sería 13 veces más alta que la razón de ventajas para un test positivo entre los sujetos sin EAP. El ORD es una medida no influenciada por la prevalencia que sintetiza en un solo valor el rendimiento diagnóstico de un test. Solo un ejemplo para poner en contexto la magnitud de este valor, el ORD de la DPSIP sería casi el doble que el del electrocardiograma de esfuerzo para el diagnóstico de la enfermedad arterial coronaria [24]. La DPSIP rindió ligeramente mejor para confirmar que para excluir la enfermedad, con una RV+ cercana a 5,0 y especificidad del 85,1%. No obstante, desde una perspectiva clínica, y debido a la relativamente baja prevalencia de EAP, el VP– sería mejor que el VP+, de tal forma que solo aproximadamente el 5% de aquellos que dan negativo en el test tendrían EAP (falsos negativos). Puesto que una DPSIP > 10 mmHg parece todavía tener relativamente poca especificidad y VP+ comparado con el ITB Doppler, nosotros sugerimos hacer el ITB Doppler en estos pacientes. El mejor punto de corte para la DPSIP en nuestro estudio fue 8,5 mmHg, el cual está cerca del encontrado en un gran estudio que analizó la DPSIP como marcador de historia de ictus [25].

Una importante diferencia entre la DPSIP y la DPSIB es que la última debería ser realizada de forma rutinaria en las consultas de Atención Primaria, ya que mediciones bilaterales de la presión en los brazos son recomendadas para diagnosticar la hipertensión de forma precisa [7, 8]. Por tanto, la DPSIB sería una herramienta diagnóstica más factible que la DPSIP para diagnosticar la EAP. Sin embargo, aunque la relación de una simultánea y aumentada DPSIB con la EAP ha sido bien establecida [6], nuestro estudió no obtuvo ninguna correlación, con una capacidad despreciable para la DPSIB ≥ 10 mmHg en el diagnóstico de la EAP. El bajo rendimiento de una DPSIB ≥ 10 mmHg en nuestro estudio con sensibilidad = 13% y especificidad = 93% es similar a aquel obtenido en un metaanálisis previo (sensibilidad = 16,6%, especificidad = 91,9% [6]).

Varios metaanálisis han probado que la sensibilidad del ITB oscilométrico es solo moderada [11, 12]. En el presente estudio, el ITB oscilométrico mostró una excelente habilidad para confirmar la EAP (especificidad = 98,0%), y una moderada-alta sensibilidad (78,3%). A pesar de la aceptable precisión diagnóstica de la DPSIP arriba mencionada, y considerando la gran factibilidad del ITB oscilométrico, quizá las cuestiones clínicas más relevantes serían si: 1) la DPSIP es mejor que el ITB oscilométrico y 2) la adición de la DPSIP mejora la capacidad diagnóstica del ITB oscilométrico para detectar la EAP. En este sentido nuestros datos apoyan que el rendimiento diagnóstico del ITB oscilométrico fue de lejos mejor que el de la DPSIP. Además, la combinación del ITB oscilométrico con la DPSIP —considerando EAP cuando o bien el ITB oscilométrico o bien la DPSIP eran positivos— no mejoró la precisión diagnóstica del ITB oscilométrico. La adición de la DPSIP al ITB oscilométrico añadiría 2 "verdaderos positivos" (subiendo la sensibilidad desde 78% a 87%), pero a costa de incluir 21 "falsos positivos" (bajando la especificidad desde 98% a 84%).

Como era de esperar debido a su despreciable precisión diagnóstica, tampoco la DPSIB mejoró la habilidad diagnóstica del oscilómetro en el diagnóstico de la EAP.

En la técnica simultánea, se necesitan dos oscilómetros para realizar la DPSIP, y cuatro para realizar el ITB oscilométrico. Con un coste de 60-100 dólares por aparato, el ahorro de costes tampoco parece justificar el uso de la DPSIP sobre el ITB oscilométrico. Además, el ITB oscilométrico puede ser calculado en casi el mismo tiempo que la DPSIP [12]. Aunque una DPSIP ≥ 10 mmHg sugiere EAP con razonable certeza, quizá la DPSIP debería estar solo indicada cuando la realización del ITB oscilométrico sea imposible debido a la incapacidad de medir la presión arterial en los miembros superiores (linfedema, amputación o deformidad).

En nuestro estudio no hubo correlación con pruebas de imagen (p. ej. angiografía). Sin embargo, la razón fisiológica que parece estar detrás de la capacidad de la DPSIB y de la DPSIP para diagnosticar la EAP, es que la aterosclerosis está habitualmente distribuida de forma no simétrica entre los miembros derechos e izquierdos [26]. De manera similar, la aterosclerosis más severa y prematura de los miembros inferiores en relación con los superiores [16] podría explicar la superioridad de la DPSIP sobre la DPSIB en una población de Atención Primaria. No obstante, un efecto espectro con bajas sensibilidades de la DPSIP en poblaciones de muy alto riesgo cardiovascular puede ser esperado por: 1) la presencia de errores oscilométricos bilaterales (con DPSIP = 0 mmHg) causados por una EAP severa bilateral y 2) la presencia de EAP, cuando la severidad de la enfermedad sea comparable en ambos miembros. Por tanto, la DPSIP podría rendir mejor en una población de Atención Primaria que en los Servicios de Vascular.

Este estudio presenta varias limitaciones que deben considerarse. Primero, se usó el ITB Doppler como test de referencia. Aunque es considerada la prueba de referencia no invasiva, el ITB Doppler presenta limitaciones, especialmente una falta de sensibilidad [27]. La DPSIB y la DPSIP deberían ser idealmente comparadas con la angiografía de sustracción digital; sin embargo, esta técnica es invasiva y pudiera ser éticamente injustificable en una población sin expectativas de revascularización ni muy alto riesgo cardiovascular. Segundo, debido a la presencia de un único examinador, fue imposible cegar las mediciones entre la técnica oscilométrica y la técnica Doppler; por tanto, podría existir cierto sesgo de revisión diagnóstica. Sin embargo, el análisis de los valores medios del ITB Doppler, ITB oscilométrico, DPSIB, DPSIP y ratios de probabilidad no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos según el orden de medición. Tercero, se usó una técnica basada en cuatro aparatos automáticos trabajando al mismo tiempo, lo cual evita el sesgo intra-observador y la mayoría de la variabilidad que se da en mediciones consecutivas debido a fluctuaciones de la presión arterial en cortos periodos de tiempo. Sin embargo, nuestra técnica no puede garantizar una perfecta simultaneidad, especialmente debido a variaciones respirofásicas y latido a latido de la presión arterial sistólica. No obstante, un metaanálisis previo sugirió que las mediciones simultáneas con los oscilómetros convencionales pueden ser apropiadas para medir las presiones sistólicas en brazos y piernas [28].

Conclusión

En una población de Atención Primaria con ≥ 1 factores de riesgo cardiovascular, la DPSIP mostró una aceptable precisión diagnóstica para la EAP, mientras que la precisión de la DPSIB fue despreciable. Sin embargo, ni la adición de la DPSIP ni de la DPSIB mejoró la habilidad diagnóstica del ITB oscilométrico para detectar la EAP. Por tanto, para detectar la EAP e individuos en alto

riesgo cardiovascular, el ITB oscilométrico parece ser preferible. La DPSIP podría ser útil cuando la medición de las presiones arteriales en los miembros superiores sea imposible.

Figuras. Véase manuscrito original

Figura 1. Gráfico de flujo STARD de las diferencias de presión sistólica inter-brazos (test a evaluar) para detectar la enfermedad arterial periférica según el índice tobillo-brazo Doppler (test de referencia).

Figura 2. Gráfico de flujo STARD de las diferencias de presión sistólica inter-piernas (test a evaluar) para detectar la enfermedad arterial periférica según el índice tobillo-brazo Doppler (test de referencia).

Figura 3. Curva Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic para las diferencias de presión sistólica inter-brazos, diferencias de presión sistólica inter-piernas, índice tobillo-brazo oscilométrico según el índice tobillo-brazo Doppler (prueba de referencia).

Figura 4. *Interactive dot diagram* para la diferencia de presión sistólica inter-piernas ≥ 10 mmHg para diagnosticar la enfermedad arterial periférica.

3.5

Manuscrito 5

Diferencias simultáneas entre la presión sistólica inter-brazos e inter-piernas para diagnosticar la enfermedad arterial periférica: un estudio de precisión diagnóstica

Carta al editor

3.5.1. Introducción

Henni et al. han comentado nuestro recientemente publicado artículo sobre la precisión diagnóstica de las diferencias de presión sistólica inter-piernas (DPSIP) para detectar la enfermedad arterial periférica (EAP) [1].

Primero, Henni et al. apuntaron que codificar la ausencia de resultados en el esfigmomanómetro automático (i.e. "errores oscilométricos") como una presión de "cero mmHg" induce un sesgo en los resultados, ya que este hallazgo no está inherentemente asociado a presión baja o ausente. Ciertamente, hay otros factores que pueden causar errores oscilométricos, como arritmia, movimientos durante la medición, mala posición del manguito o calcificación. Sin embargo, en nuestro estudio, los pacientes con arritmia (específicamente aquellos con fibrilación auricular) fueron excluidos del análisis, por tanto, la arritmia no puede ser responsable de los citados errores oscilométricos. Además, el aparato automático de presión utilizado muestra iconos específicos de alarma cuando detecta arritmia, movimiento durante la medición o mala posición del manguito, excluyendo fácilmente estos factores como causa del error oscilométrico. Por tanto, una baja presión (y mucho menos frecuentemente la calcificación) son los principales factores que llevan a la presencia de errores oscilométricos en nuestro trabajo.

Con respecto a la calcificación, Aboyans et al. probaron que la EAP coexiste con los miembros calcificados hasta en el 80% de los casos, sugiriendo que éstos deberían ser considerados como EAP equivalentes [2]. Por tanto, tanto en la baja presión en el tobillo como en la calcificación, la presencia de un error oscilométrico traduce un mensaje cualitativo de presencia de patología, y codificar la presión como "cero mmHg" parece ser el análisis más adecuado.

En la literatura, existe evidencia de que la codificación de los errores oscilométricos como "cero mmHg" en el ITB oscilométrico para detectar la EAP es un enfoque preferible. Como Henni et al. comentaron, nosotros probamos en un metaanálisis previo que considerar los errores oscilométricos como EAP equivalentes (analizados como "cero mmHg") mejoraba el rendimiento diagnóstico del ITB oscilométrico para detectar la EAP a expensas de la sensibilidad [3]. En este sentido, también encontramos que de los 23 errores oscilométricos que analizamos en un trabajo previo, todos menos uno presentaban ITB bajo o calcificación [4]. De manera similar, Gómez-Huelgas et al. encontraron que de los 17 errores oscilométricos analizados, todos ellos mostraban una obstrucción > 50% en el miembro inferior en la angiografía por resonancia magnética [5].

Begg et al. estudiaron la influencia de la falta de interpretabilidad en los test diagnósticos e informaron que un factor relevante es la repetibilidad del test, i.e. si la causa de la falta de interpretabilidad es un fenómeno transitorio o por el contrario una propiedad inherentemente asociada al sujeto [6]. En este sentido, Henni et al. preguntaron acerca del número de mediciones oscilométricas perdidas en una de las dos mediciones. En los pacientes con EAP, en 12 piernas hubo errores oscilométricos en las dos mediciones consecutivas y solo 3 mostraron error oscilométrico en una de las mediciones. Por tanto, los errores oscilométricos dobles son mucho más frecuentes, y más que un hallazgo arbitrario, parecen indicar una condición que está usualmente asociada a una característica inherente al sujeto (habitualmente una baja presión). Por tanto, los errores oscilométricos están (si no inherentemente, al menos frecuentemente) asociados a una característica del paciente, y la no inclusión (más que la inclusión) de dichos errores en el análisis llevaría a un sesgo por exclusión de valores indeterminados que potencialmente sesgaría

la sensibilidad a la baja y la especificidad al alta [7]. Específicamente, en nuestro trabajo, si los errores oscilométricos no fueran considerados, la sensibilidad bajaría desde 69.6% hasta 54.5%, sin modificarse la especificidad.

Aunque estamos de acuerdo con Henni et al. de que la consideración de los errores oscilométricos como "cero mmHg" infraestima la presión real del tobillo, por tanto, sobreestimando la DPSIP, nuestro estudio está diseñado como un estudio de precisión diagnóstica sin ningún interés en la calibración o el grado de acuerdo entre las DPSIP oscilométricas y Doppler. En respuesta a Henni et al., cuando solo una de las dos mediciones consecutivas era un valor perdido, el otro valor (y no la media de ambos) fue considerado como el valor final.

En segundo lugar, tal como Henni et al. comentaron, los valores predictivos (PV) están fuertemente influenciados por la prevalencia de la enfermedad. Las bajas prevalencias de EAP encontradas en los dos grandes estudios que Henni et al. comentaron (4,5% y 7,6% vs. 13,5%) [8, 9] pueden ser explicadas por una edad media más baja (56,0 y 64,7 vs. 70,5 años) y una prevalencia de diabetes menor (15,0% y 15,7% vs. 31,6%), dos factores estrechamente relacionados con la EAP. Antes de nada, debería advertirse que la extrapolación de la sensibilidad y especificidad de nuestro test en otras poblaciones puede no ser adecuada, si existe efecto espectro [10]. Henni et al. comentaron que cuando la prevalencia decrece, el VP+ bajaría con una baja capacidad del test para diagnosticar la EAP. Sin embargo, la consecuencia inherente sería que, cuando la prevalencia baja, el VP– se incrementaría con una alta capacidad del test para descartar la EAP. Considerando la gran factibilidad del test, quizá sería mejor usarlo como "test de despistaje" (para descartar la enfermedad) que como "test diagnóstico" (para confirmar la enfermedad). En este sentido, la DPSIP tendría un VP– de 98,3% y 97,1% en las dos citadas poblaciones, con excelente capacidad para descartar la enfermedad.

En tercer lugar, como Henni et al. comentaron, la referencia 6 está incompleta. Pedimos disculpas por el error. Estamos de acuerdo con Henni et al. de que la EAP es un trastorno bilateral y sistémico. No obstante, en nuestro trabajo se puede leer que "… la aterosclerosis está habitualmente distribuida de forma no simétrica entre los miembros derechos e izquierdos". Nosotros nunca hemos cuestionado la bilateralidad de la EAP, solo su perfecta simetría.

3.6

Manuscrito 6

Efecto espectro y sesgo por espectro del índice tobillo-brazo oscilométrico en el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica: implicaciones clínicas

3.6.1. Introducción

El índice tobillo-brazo (ITB) oscilométrico es considerado una herramienta útil en el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica (EAP) debido a su gran factibilidad y aceptable precisión diagnóstica [1,2]. Sin embargo, su rendimiento varía ampliamente entre los distintos estudios, con una sensibilidad oscilando entre 24%-100% [3,4] y una especificidad oscilando entre 87%-100% [5,6]. Aunque el uso de distintos oscilómetros o distintos diseños de los estudios pueden explicar parte de esta heterogeneidad, las distintas características de la muestra de estudio también se relacionan con la precisión diagnóstica de un determinado test.

El efecto espectro de un test, definido en primer lugar por Ransohoff y Feinstein [7], se define como una variación en la sensibilidad, la especificidad o en ambas, a lo largo de los distintos subgrupos. Diferentes características patológicas, clínicas [8], comorbilidades [7] y procedencias [9], junto con la inherente variabilidad del proceso de estudio, han sido descritas como fuentes de variabilidad en la precisión diagnóstica de un test. Por ejemplo, la sensibilidad de la creatina quinasa-MB puede ser mayor en infartos de miocardio extensos, debido a que éstos presentan mayores niveles enzimáticos [10]. Por tanto, la extrapolación de la estimación global de toda la población a subgrupos específicos podría sesgar las estimaciones, cuando exista heterogeneidad entre los distintos subgrupos.

Sin embargo, solo habrá sesgo por espectro cuando el efecto espectro lleve a un cambio significativo en las probabilidades post-test (valores predictivos (VP) o razones de verosimilitud (RV)) de la condición a estudiar entre la muestra completa y un subgrupo específico [11]. El conocimiento de este sesgo es importante ya que puede afectar a las decisiones clínicas. Para evitar este sesgo, el rendimiento específico en los distintos subgrupos debería ser calculado, en lugar de la estimación global en la muestra completa [8]. Así, el *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy* recomienda informar acerca de la variabilidad de la precisión diagnóstica en los distintos subgrupos [12].

Aparte de estratificar y estimar las sensibilidades y especificidades específicas en cada subgrupo [8], se han descrito diferentes técnicas para distinguir objetivamente entre el efecto espectro y sesgo por espectro. Goehring y cols. [11] propusieron un modelo de análisis gráfico y analítico basado en las RV de los subgrupos específicos vs las de la población general; mientras que Elie y cols. [13] propusieron un marco metodológico basado en un modelo logístico multivariable, que tiene en cuenta el hecho de que hay numerosas variables estrechamente relacionadas que influencian la precisión diagnóstica.

La diabetes ha sido identificada como un factor que potencialmente influye en la precisión diagnóstica, encontrándose peores valores de sensibilidad y odds ratio diagnóstico (ORD) en pacientes diabéticos que en muestras basadas en población general [2, 14]. Sin embargo, la evidencia acerca del efecto espectro y sesgo por espectro en el diagnóstico de la EAP no es concluyente. Por tanto, este estudio tiene por objeto describir y cuantificar el potencial efecto espectro y sesgo por espectro del ITB oscilométrico comparado con el ITB Doppler para detectar la EAP, y evaluar, cuando sea adecuado, la posible influencia en las decisiones clínicas.

3.6.2. Materiales y métodos

3.6.2.1. Diseño y participantes

Este estudio transversal incluye 197 sujetos consecutivos (394 piernas) de dos diferentes emplazamientos: el Centro de Atención Primaria de Tragacete y el Servicio de Cirugía Vascular del Hospital Virgen de la Luz, en Cuenca (España). Los detalles específicos del diseño han sido publicados previamente [15]. En breve, en el primer grupo, los criterios de inclusión fueron: edad > 65 o sujetos con uno o más de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo (presente o pasado), hipertensión, dislipemia y diabetes. El segundo grupo incluye sujetos con sospecha de EAP (cuestionario de claudicación de Edimburgo positivo) [16]. En ambos grupos, los criterios de exclusión fueron: i) edema o ulceración en la pierna, ii) circunferencia del brazo < 24 cm o > 32 cm, iii) arritmia, iv) incapacidad para tolerar el decúbito supino, y v) negativa a firmar el consentimiento informado. Después de excluir los miembros calcificados (ITB > 1,4), 333 piernas (89%) fueron analizadas en el Centro de Atención Primaria y 41 piernas (11%) en el Servicio de Cirugía Vascular.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud de Cuenca (España), dando todos los participantes del estudio su consentimiento escrito según las recomendaciones de la Declaración de Helsinki [17].

3.6.2.2. Variables

Todos los participantes fueron evaluados tanto con el ITB oscilométrico (test a evaluar) como con el ITB Doppler (test de referencia no invasivo), definiendo la EAP cuando el ITB era ≤ 0,9. La incapacidad del ITB oscilométrico para obtener un valor de presión arterial (error oscilométrico) fue considerado como un equivalente de EAP. Cada pierna fue considerada como una unidad independiente de análisis.

Técnica Doppler. El ITB Doppler se midió con el *Ultrasonic-Pocket-Doppler-Edan-Sonotrax-Basic®* y esfigmomanómetro *Riester-diplomat-presameter®* con manguito de adulto (circunferencia del brazo 24-32 cm), de acuerdo con un protocolo estandarizado [18]. El cálculo del ITB Doppler fue: la más alta de las presiones sistólicas del pie (dorsal pedia o tibial posterior) / la presión sistólica más alta de entre ambos brazos.

Técnica oscilométrica. Dos mediciones simultáneas y consecutivas en los cuatro miembros fueron realizadas usando cuatro oscilómetros *OMRON-M3 (HEM-7200-E-Omron Healthcare, Kyoto, Japan)* con un manguito de presión de 146 x 446 mm. El ITB oscilométrico fue calculado como: media de las presiones sistólicas oscilométricas de la pierna / media de las presiones oscilométricas del brazo con mayor presión.

Las variables que potencialmente podían explicar un efecto espectro o sesgo por espectro fueron obtenidas a través de la historia clínica de los pacientes o por entrevista, incluyendo: procedencia (Centro de Salud vs Servicio de Vascular), diabetes, tabaquismo (paquetes / año de hábito tabáquico < 5 vs ≥ 5), hipertensión, dislipemia, obesidad (índice de masa corporal ≤ 30 vs > 30), género y edad (≤ 75 vs > 75 años).

3.6.2.3. Análisis estadístico

Los indicadores de precisión diagnóstica —sensibilidad, especificidad, RV+, RV–, ORD, y área bajo la curva *Receiver Operating Characteristic* (AUC)— fueron calculados para la muestra total, así como para todas las variables dicotomizadas que podrían explicar un efecto espectro o sesgo por espectro. Para la sensibilidad, especificidad y RVs, los intervalos de confianza del 95% (95% IC) fueron calculados de acuerdo con el método de Simel [19]. El mejor punto de corte global dentro de cada subgrupo fue calculado como aquel que maximizaba el índice de Youden.

Para estimar el efecto espectro en la sensibilidad y especificidad, se calcularon modelos de regresión logística de acuerdo con el modelo de Coughlin [20]. El resultado dicotómico del test a evaluar (ITB oscilométrico) fue definido como la variable dependiente (Y), mientras que la presencia de EAP definida por la prueba de referencia (ITB Doppler) fue incluida como una variable explicativa dicotómica (X_1), junto con las covariables que definen cada subgrupo de interés. Para evaluar si las covariables influían la sensibilidad y especificidad de manera distinta, las interacciones entre las covariables y el test de referencia fueron incluidas. Las covariables que modificaron la precisión diagnóstica con un p valor ≤ 0,150 en el modelo univariante, junto con las interacciones de dichas covariables y el test de referencia, fueron incluidas en el modelo de regresión logística multivariable [13].

Para examinar si el efecto espectro alteraba las probabilidades post-test, llevando a un sesgo por espectro, procedimientos estadísticos y gráficos estratificados como sugirieron Goehring y cols. fueron aplicados [11]. En los gráficos, las probabilidades post-test (eje Y) están representadas como una función de las probabilidades pre-test (eje X) usando el teorema de Bayes. Las líneas negras gruesas muestran las probabilidades post-test globales de tener la enfermedad cuando el resultado del test es positivo (VP+, Figura 1) o negativo (VP–, Figura 2), de acuerdo con la sensibilidad y la especificidad global. Los diferentes símbolos representan las probabilidades post-test (VPs) en cada subgrupo de interés de acuerdo con su sensibilidad, especificidad y prevalencia. A mayor distancia entre el símbolo y la línea de referencia, mayor es el sesgo por espectro. En el procedimiento estadístico, el sesgo por espectro fue calculado como el cociente de la RV para un resultado del test en el subgrupo específico dividido por la RV para el mismo test en la muestra global, junto con los 95% IC usando el método Delta [21]. Cuando el cociente está cerca de la unidad, con los 95% IC incluyendo el valor 1, no hay sesgo por espectro. Los análisis estadísticos fueron realizados usando los programas informáticos IBM® SPSS® 24 y Epidat ® 3.1.

3.6.3. Resultados

Después de excluir los miembros calcificados, 374 piernas fueron analizadas. Las características demográficas de los participantes están representadas en la Tabla 1.

En el modelo logístico univariable, el efecto espectro fue estadísticamente significativo en la procedencia (p = 0,007), diabetes (p = 0,011), edad (p = 0,038) y hábito tabáquico (p = 0,043), mientras que, en el modelo multivariable, la procedencia (p = 0,001) y la diabetes (p = 0,032) mostraron un efecto espectro. La interacción entre el hábito tabáquico y el ITB Doppler fue sig-

nificativa en ambos modelos (univariable, p = 0,014; multivariable, p = 0,035), mostrando un efecto diferente del hábito tabáquico en la sensibilidad y la especificidad (Tabla 2).

Las características de precisión diagnóstica del ITB oscilométrico para la muestra completa, y en los distintos subgrupos, junto con los test para el sesgo por espectro, se muestran en la Tabla 3. La sensibilidad y especificidad global fueron 80,6% (95% IC: 70,8%-90,5%) y 97,4% (95% IC: 95,7%-99,2%), respectivamente. La sensibilidad y especificidad variaron en los distintos subgrupos; la sensibilidad osciló entre 61,5% (95% IC: 35,1%-88,0%) y 90,9% (95% IC: 78,9%-100%), y la especificidad osciló entre 81,8% (95% IC: 59,0%-100%) y 99,1% (95% IC: 97,9%-100%). Las RVs variaron a lo largo de los distintos subgrupos; la RV+ osciló desde 5,0 (95% IC: 1,4-17,4) hasta 89,1 (95% IC: 22,3-356,0), mientras que la RV– osciló desde 0,39 (95% IC: 0,20-0,77) hasta 0,09 (95% IC: 0,02-0,34).

Un sesgo por espectro significativo, calculado como el cociente entre la RV para el test en un determinado subgrupo y la RV para la muestra global, fue encontrado en los diabéticos (95% IC ratio: –0,04-0,84), fumadores (95% IC ratio: 0,03-0,89), no-fumadores (95% IC ratio: 1,64-4,02), ≤ 75 años (95% IC ratio: 1,30-3,69) y > 75 años de edad (95% IC ratio: 0,06-0,92) para la RV+; y en la procedencia de Atención Primaria (95% IC ratio: 1,09-1,80), no-diabéticos (95% IC ratio: 1,30-2,61) y fumadores (95% IC ratio: 1,05-1,60) para la RV–, respectivamente.

Finalmente, los puntos de corte ideales del ITB oscilométrico para detectar la EAP estuvieron sistemáticamente por encima de 0,9, oscilando entre 0,913 en el Servicio de Vascular y en el subgrupo de no-fumadores hasta 1,075 en el subgrupo de no-hipertensos.

La Figura 1 y la Figura 2 muestran los VP+ y los VP– para la muestra global (línea curva) y los diferentes subgrupos (símbolos), respectivamente. Por ejemplo, en la Figura 1, para una probabilidad pre-test de EAP del 35,8%, la probabilidad post-test de EAP para un test positivo (ITB oscilométrico) sería 94,6% en la muestra completa, mientras ésta se reduce al 87,5% en el subgrupo de diabéticos. De manera similar, en la Figura 2, para una probabilidad pre-test de EAP del 73,2%, la probabilidad post-test de un test negativo (ITB oscilométrico) sería 35,2% en la muestra completa, mientras ésta cae hasta el 25,0% en el subgrupo de Vascular.

Tabla 1. Características de los participantes por lugar de origen.

	Total	Vascular	Atención Primaria	*p*-valor
Tamaño muestral, piernas	374	41 (11,0)	333 (89,0)	
Género (masculino)	202 (54,0)	35 (17,3)	167 (82,7)	**< 0,001**
Edad (años)	70,8 ± 13,1	74,1 ± 9,3	70,4 ± 13,4	0,092
Peso (kg)	74,1 ± 14,5	76,5 ± 11,6	73,9 ± 14,8	0,271
Talla (cm)	160,2 ± 9,3	162,2 ± 7,5	160,0 ± 9,5	0,146
IMC (kg/m^2)	28,8 ± 4,8	29,0 ± 3,6	28,8 ± 4,9	0,719
Ratio cintura-cadera	0,96 ± 0,08	1,00 ± 0,07	0,95 ± 0,08	**< 0,001**
Frecuencia cardiaca (lpm)	69,3 ± 12,0	73,2 ± 14,5	68,8 ± 11,6	0,056
IMC ≥ 30	138 (37,2)	16 (40,0)	122 (36,9)	0,698
Hipertensión	257 (68,7)	36 (87,8)	221 (66,4)	**0,005**
Dislipemia	215 (57,5)	33 (80,5)	182 (54,7)	**0,002**
Tabaquismo	156 (41,7)	35 (85,4)	121 (36,3)	**< 0,001**
Diabetes	137 (36,6)	32 (78,0)	105 (31,5)	**< 0,001**
EAP	62 (16,6)	30 (73,2)	32 (9,6)	**< 0,001**
ITB oscilométrico	1,094 ± 0,13	0,866 ± 0,13	1,117 ± 0,10	**< 0,001**
ITB Doppler	1,073 ± 0,15	0,840 ± 0,18	1,097 ± 0,13	**< 0,001**

EAP: enfermedad arterial periférica; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; lpm: latidos por minuto
Variables continuas: medias ± desviación estándar.
Variables categóricas: N y porcentajes.
En negrita, test significativos a un p-valor de 0,05.

Tabla 2. Modelos de regresión logística univariable y multivariable analizando el efecto espectro para la sensibilidad y especificidad del índice tobillo-brazo oscilométrico para detectar enfermedad arterial periférica.

Variables	Univariable		Multivariable	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
	Efecto principal	Interacción	Efecto principal	Interacción
Procedencia	**0,007**	-	**0,001**	-
Diabetes	**0,011**	-	**0,032**	-
Tabaquismo	**0,043**	**0,014**		**0,035**
Hipertensión	0,225	-		-
Dislipemia	0,222	-		-
Obesidad	0,940	-		-
Género	0,167	-		-
Edad	**0,038**	-		-

En negrita, test significativos a un p-valor de 0,05.
En la interacción, solo se presentan aquellas estadísticamente significativas.

Tabla 3. Precisión diagnóstica, sesgo por espectro y puntos de corte ideales para la muestra completa y los distintos subgrupos.

	Variables	N (%)	Prevalencia (%)	Sensibilidad	Especificidad	RV+	Ratio RV+ (95% IC)	RV–	Ratio RV– (95% IC)	ORD	AUC	Punto de corte
Global		374 (100)	62 (16,6)	80,6 (70,8-90,5)	97,4 (95,7-99,2)	31,5 (15,7-63,0)	1 (Referent)	0,20 (0,12-0,33)	1 (Referent)	157,2	0,967	0,966
Procedencia	Atención Primaria	333 (89)	32 (10)	71,9 (56,3-87,5)	98,0 (96,4-99,6)	36,1 (15,9-82,0)	1,15 (0,74-1,55)	0,29 (0,16-0,50)	**1,44 (1,09-1,80)**	125,6	0,960	0,966
	Vascular	41 (11)	30 (73)	90,0 (79,3-100)	81,8 (59,0-100)	5,0 (1,4-17,4)	0,16 (–1,05-1,36)	0,12 (0,04-0,37)	0,62 (–0,29-1,52)	40,5	0,903	0,913
Diabetes	Sí	137 (37)	49 (36)	85,7 (75,9-95,5)	93,2 (87,9-98,4)	12,6 (5,8-27,4)	**0,40 (–0,04-0,84)**	0,15 (0,08-0,31)	0,77 (0,37-1,17)	82,0	0,940	0,967
	No	237 (63)	13 (5)	61,5 (35,1-88,0)	99,1 (97,9-100)	68,9 (16,2-292,4)	2,19 (0,96-3,42)	0,39 (0,20-0,77)	**1,95 (1,30-2,61)**	177,6	0,978	0,963
Tabaquismo	Sí	156 (42)	40 (26)	75,0 (61,6-88,4)	94,8 (90,8-98,9)	14,5 (6,5-32,3)	**0,46 (0,03-0,89)**	0,26 (0,15-0,45)	**1,33 (1,05-1,60)**	55,0	0,946	0,966
	No	218 (58)	22 (10)	90,9 (78,9-100)	99,0 (97,6-100)	89,1 (22,3-356,0)	**2,83 (1,64-4,02)**	0,09 (0,02-0,34)	0,46 (–0,69-1,61)	970,0	0,985	0,913
HTA	Sí	257 (69)	51 (20)	82,4 (71,9-92,8)	96,6 (94,1-99,1)	24,2 (11,6-50,8)	0,77 (0,49-1,05)	0,18 (0,10-0,33)	0,92 (0,64-1,20)	132,7	0,964	0,966
	No	117 (31)	11 (9)	72,7 (46,4-99,0)	99,1 (97,2-100)	77,1 (10,6-560,6)	2,45 (0,61-4,29)	0,28 (0,10-0,72)	1,39 (0,50-2,27)	280,0	0,971	1,075
Dislipemia	Sí	215 (57)	50 (23)	82,0 (71,4-92,6)	96,4 (93,5-99,2)	22,6 (10,2-50,0)	0,72 (0,31-1,13)	0,19 (0,10-0,34)	0,94 (0,66-1,22)	120,7	0,968	0,966
	No	159 (43)	12 (8)	75,0 (50,5-99,5)	98,6 (96,8-100)	55,1 (13,4-226,9)	1,75 (0,54-2,97)	0,25 (0,10-0,68)	1,28 (0,39-2,16)	217,5	0,949	0,967
Obesidad	Sí	138 (37)	17 (12)	88,2 (72,9-100)	97,5 (94,8-100)	35,6 (11,5-110,3)	1,15 (0,25-2,04)	0,12 (0,03-0,44)	0,58 (–0,56-1,72)	295,0	0,948	0,913
	No	233 (63)	42 (18)	76,2 (63,3-89,1)	97,4 (95,1-99,6)	29,1 (12,1-70,3)	0,94 (0,40-1,47)	0,23 (0,14-0,40)	1,17 (0,91-1,43)	119,0	0,974	0,966
Género	Masculino	202 (54)	47 (23)	80,9 (69,6-92,1)	96,1 (93,1-99,2)	20,9 (9,4-46,3)	0,66 (0,25-1,08)	0,20 (0,11-0,36)	1,00 (0,71-1,30)	104,9	0,966	0,966
	Femenino	172 (46)	15 (9)	80,0 (59,8-100)	98,7 (97,0-100)	62,8 (15,5-254,7)	2,00 (0,79-3,20)	0,20 (0,07-0,56)	1,02 (0,14-1,90)	310,0	0,966	1,039
Edad	≤ 75 años	218 (58)	19 (9)	78,9 (60,6-97,3)	99,0 (97,6-100)	78,6 (19,4-318,0)	**2,50 (1,30-3,69)**	0,21 (0,09-0,51)	1,07 (0,35-1,79)	369,4	0,969	1,039
	> 75 años	156 (42)	43 (28)	81,4 (69,8-93,0)	94,7 (90,6-98,8)	15,3 (6,9-33,8)	**0,49 (0,06-0,92)**	0,20 (0,10-0,37)	0,99 (0,63-1,34)	78,0	0,954	0,966

En negrita, test significativos a un p-valor de 0,05.
AUC: área bajo la curva ROC; IC: intervalo de confianza; ORD: odds ratio diagnóstico; HTA: hipertensión; RV–: razón de verosimilitud negativa; RV+: razón de verosimilitud positiva; N: número de piernas.

3.6.4. Discusión

El objetivo de este estudio era evaluar la presencia de efecto espectro (variación en la sensibilidad o especificidad) y sesgo por espectro (cuando el efecto espectro lleva a una variación en las probabilidades post-test) en el ITB oscilométrico comparado con el ITB Doppler para detectar la EAP, evaluando su repercusión en las decisiones clínicas. Nuestros datos muestran que la sensibilidad y la especificidad variaron ampliamente a lo largo de los distintos subgrupos, siendo la distinta procedencia y la diabetes las principales variables implicadas en un efecto espectro. Dichas variables, junto con el tabaquismo y la edad, provocaron asimismo un sesgo por espectro, modificando las probabilidades post-test, especialmente para un resultado del test positivo. Estos resultados sugieren que las estimaciones globales de la muestra completa no deberían ser extrapoladas a los subgrupos arriba mencionados.

Clásicamente, se ha pensado que la sensibilidad y la especificidad eran independientes de la prevalencia de la enfermedad a evaluar. Sin embargo, esta aseveración solo es cierta cuando se refiere a un test diagnóstico estrictamente dicotómico con probabilidades de mala clasificación homogéneas dada una determinada condición a evaluar [22]. Éste no es el caso de la EAP, donde existe un *continuum* entre la EAP severa y la normalidad. Por tanto, sensibilidades más altas, pero especificidades más bajas, pueden ser encontradas en poblaciones con una alta carga de factores de riesgo cardiovascular, donde casos más severos de la enfermedad y una mayor prevalencia de ésta son esperados [22, 23]. Un reciente metaanálisis sugirió este efecto espectro, encontrando sensibilidades y especificidades en Atención Primaria, clínicas con un riesgo cardiovascular intermedio y servicios de Vascular de: 50%, 65% y 77%, y 97%, 92% y 91%, respectivamente [2].

En nuestro estudio, esta tendencia fue confirmada para la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular, mostrando un efecto espectro significativo para los siguientes subgrupos: procedencia, diabetes, hábito tabáquico y edad. De éstos, el modelo multivariable confirmó que la procedencia y la diabetes eran "verdaderos modificadores", mientras que las otras covariables llevaron a un efecto espectro solo a través de su relación con la distinta procedencia de los pacientes y la diabetes. Por tanto, sensibilidades más altas y especificidades más bajas son esperadas en pacientes con diabetes y aquellos pacientes procedentes de los servicios de Vascular.

Varios autores [2, 14, 24] han encontrado que la precisión diagnóstica del ITB (tanto Doppler como oscilométrico) es peor en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos, especialmente a expensas de la sensibilidad. La razón fisiológica parece ser la calcificación, que hace que las arterias se vuelvan rígidas y poco compresibles, siendo difícil su colapso durante el inflado del manguito de presión. Este hecho sobreestimaría la presión sistólica del tobillo, llevando a una baja sensibilidad, especialmente para los oscilómetros [14]. Contrariamente, aunque nuestro estudio también encontró un peor ORD en los diabéticos, la sensibilidad fue más alta en estos pacientes. Esto sugiere que el efecto espectro puede influir la sensibilidad incluso más que la arriba mencionada calcificación, llevando a una mayor sensibilidad.

La presencia de un efecto espectro muestra que no solo diferentes oscilómetros, diferentes diseños de los estudios o sesgos [25], sino también la heterogeneidad a lo largo de diversas poblaciones, pueden explicar la gran variabilidad exhibida en distintas revisiones sistemáticas en la precisión diagnóstica del ITB oscilométrico para detectar la EAP [1, 2]. Esto enfatiza el hecho de

que, para determinar la utilidad real de un test, éste debería ser probado en una población de sujetos consecutivos clínicamente relevantes [26]. El no cumplimiento de esta premisa puede llevar a una sobreestimación de la precisión diagnóstica que será máxima en el sesgo por diseño de casos-control, con un ORD relativo de hasta 3,0 [27].

En línea con los arribas mencionados índices estadísticos, nuestro análisis gráfico mostró que la estimación de las probabilidades post-test (VP+) basadas en la sensibilidad y la especificidad de la muestra global, ampliamente difiere de aquella calculada con la sensibilidad y la especificidad de los distintos subgrupos, sugiriendo un sesgo por espectro. Específicamente, un test positivo indicaría la presencia de EAP con menos certeza en los subgrupos de diabéticos, fumadores y > 75 años, incrementando potencialmente la tasa de falsos positivos y llevando a estos pacientes a futuras exploraciones innecesarias. Por otro lado, un test positivo en los subgrupos de no fumadores y ≤ 75 años incrementaría el nivel de certeza acerca de la presencia de EAP.

Para un resultado negativo del test, el sesgo por espectro fue significativo en los subgrupos de Atención Primaria, no diabéticos y fumadores. Sin embargo, como el análisis gráfico muestra, excepto para el subgrupo procedente de los servicios de Vascular, todos los VP– de los distintos subgrupos caen muy cerca de la línea global de VP–, mostrando que la aplicación de las sensibilidades y especificidades globales vs la de los distintos subgrupos tendría poca influencia en las decisiones clínicas. Por tanto, en este caso, la presencia de un sesgo por espectro no necesariamente afectaría la toma de decisiones clínicas, como habitualmente ocurre para un sesgo en la RV– en subgrupos con una baja prevalencia de la enfermedad (o un sesgo en la RV+ en subgrupos con una alta prevalencia de la enfermedad) [11]. Sin embargo, como puede verse al comparar ambos análisis gráficos, el VP– no rindió tan bien como el VP+, puesto que la línea global del VP– cae mucho más cerca de la diagonal. Este hecho, junto con una RV– por encima de 0,10 en casi todos los subgrupos, sugiere una solo moderada capacidad del ITB oscilométrico para descartar la EAP. Esto está en línea con aquellos metaanálisis que muestran que, en general, la especificidad del ITB oscilométrico para detectar la EAP es mucho más alta que su sensibilidad [1,2]. Aunque la magnitud del sesgo por espectro en un test negativo parece ser baja, un test negativo en Atención Primaria, no diabéticos y fumadores descarta la EAP con menos certeza, incrementando potencialmente la tasa de falsos negativos.

La principal fortaleza de este estudio es su diseño prospectivo junto con el uso de diversos métodos para evaluar tanto el efecto espectro como el sesgo por espectro. En el efecto espectro, se usó el modelo logístico multivariable propuesto por Coughlin y cols. [20], que no está tan limitado como la estratificación por el tamaño muestral, especialmente en variables politómicas o cuando se realizan sucesivas estratificaciones. Además, un enfoque multivariable tiene en cuenta la estrecha relación que habitualmente presentan algunas covariables implicadas en el efecto espectro, modelando una contribución más realista de cada variable.

Entre las limitaciones del estudio, debería subrayarse que, aunque se usaron procedimientos gráficos y estadísticos para detectar objetivamente la presencia de sesgo por espectro, el enfoque multivariable propuesto por Janssens y cols. [28] no fue usado, debido a una alta complejidad de los modelos de regresión no-triviales y técnicas de *bootstrapping,* junto con la necesidad de programas informáticos específicos. Adicionalmente, puesto que cada pierna de los participantes fue considerada como una unidad de análisis independiente, hubo una duplicación de la información correspondiente a las variables demográficas. Este hecho, junto con un rela-

tivamente pequeño tamaño muestral, limita la capacidad del estudio para encontrar asociaciones estadísticas y reduce la precisión de las estimaciones. Por tanto, sería deseable comprobar estos resultados en poblaciones más grandes. Finalmente, el ITB Doppler fue considerado el test de referencia no invasivo [29, 30]. Sin embargo, este test presenta limitaciones, especialmente en miembros inferiores calcificados. Aunque el ITB oscilométrico debería idealmente ser comparado con la angiografía de sustracción digital, la angiografía por resonancia magnética o la angiografía tomográfica computerizada, dichas técnicas pueden ser éticamente injustificables en una población sin una alta carga de factores de riesgo cardiovascular o sin expectativas de revascularización.

Como conclusión, nuestro estudio aporta información relevante para el uso clínico del ITB oscilométrico en el diagnóstico de la EAP, ya que demuestra que tanto un efecto espectro como un sesgo por espectro están presentes, especialmente para los test con resultado positivo. Aunque el ITB oscilométrico asegura la presencia de la EAP con mucha precisión en todos los subgrupos, una mayor tasa de falsos positivos es de esperar en los subgrupos de diabéticos, fumadores, y > 75 años. De manera similar, más falsos negativos son de esperar en las poblaciones de Atención Primaria y no diabéticos. Por tanto, es necesario tener en cuenta la información sobre las distintas variables del espectro de la población y la aplicación de los estimadores de los subgrupos específicos.

Figuras. Véase manuscrito original

Figura 1. Test gráfico para el sesgo por espectro. Comparación de los valores predictivos positivos (probabilidades post-test) del índice tobillo-brazo oscilométrico para detectar la enfermedad arterial periférica entre los distintos subgrupos y la muestra global.

Figura 2. Test gráfico para el sesgo por espectro. Comparación de los valores predictivos negativos (probabilidades post-test) del índice tobillo-brazo oscilométrico para detectar la enfermedad arterial periférica entre los distintos subgrupos y la muestra global.

3.7

Manuscrito 7

El examen físico en el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica en una población de Atención Primaria: un estudio de precisión diagnóstica

3.7.1. Introducción

La presencia de enfermedad arterial periférica (EAP) es un prevalente indicador de aterosclerosis sistémica. Cuando es diagnosticada por un índice tobillo-brazo (ITB) ≤ 0,9, la EAP afecta al 16,8% de las mujeres y al 19,8% de los hombres en una población de Atención Primaria > 65 años [1]. Un ITB Doppler ≥ 1,4 debido a la calcificación de la capa media arterial también ha sido considerado como un equivalente de EAP, por tanto, la prevalencia de la EAP ha podido ser previamente infraestimada [2]. Por otro lado, la EAP se acompaña de un alto riesgo cardiovascular y mortalidad por todas las causas [3] tanto en sujetos sintomáticos como en aquellos asintomáticos sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular [4]. Así, las directrices del *American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association* (ACCF/AHA) recomiendan el ITB como una herramienta diagnóstica en poblaciones seleccionadas que presentan un alto riesgo cardiovascular [5].

A pesar de ello, la EAP permanece severamente infradiagnosticada. Primero, la claudicación intermitente, que es el síntoma típico de la EAP, solo está presente en aproximadamente un tercio de los pacientes con EAP [6]. Segundo, la EAP se manifiesta a menudo por una gran variedad de síntomas atípicos [7]. Tercero, el ITB Doppler, que es considerado la prueba de referencia no invasiva en el diagnóstico de la EAP, tiene limitaciones como son un alto tiempo de realización y una cierta curva de aprendizaje. Aunque el ITB oscilométrico ha surgido como una herramienta prometedora en el despistaje de la EAP debido a una gran aplicabilidad y aceptable precisión diagnóstica [8], son necesarios oscilómetros automáticos específicos, lo que lleva a una baja implementación de la técnica en las consultas rutinarias por el momento.

Como consecuencia del infradiagnóstico, la EAP permanece infratratada. Además, existe evidencia de que las poblaciones con EAP están siendo tratadas con menos intensidad que aquellas que sufren eventos coronarios y cerebrovasculares [9], a pesar de un riesgo cardiovascular similar [10].

El examen físico es una herramienta factible (y en muchas ocasiones la única disponible) para diagnosticar la EAP y seleccionar pacientes candidatos a exámenes complementarios, especialmente en los centros de Atención Primaria. Varios estudios han analizado la precisión diagnóstica de la palpación de pulsos y auscultación de soplos arteriales en el diagnóstico de la EAP; sin embargo, la precisión diagnóstica parece estar severamente influenciada por la experiencia del examinador, consiguiendo los cirujanos vasculares la mejor precisión [11]. En este sentido, los profesionales de Atención Primaria quizá estén en una situación privilegiada para detectar de forma precoz la EAP y un riesgo cardiovascular incrementado. Además, un efecto espectro podría influir la precisión diagnostica en poblaciones con un diferente perfil de riesgo cardiovascular [12]. Por tanto, determinar la precisión diagnóstica del examen físico en poblaciones y con examinadores específicos es importante, ya que la extrapolación de los indicadores de los metaanálisis a estas poblaciones podría estar sesgada. Hasta ahora, la precisión diagnóstica del examen físico para diagnosticar la EAP por profesionales con experiencia en el ámbito de la Atención primaria es poco conocida. Además, puesto que la EAP ha sido asociada con una baja área de los músculos de la pantorrilla, se ha hipotetizado que la circunferencia de la pantorrilla podría ser una herramienta potencial en el diagnóstico de la EAP.

Los objetivos de este estudio fueron: 1) evaluar la precisión del examen físico (palpación de pulsos en el pie, auscultación del soplo femoral y circunferencia de la pantorrilla) en el diagnóstico de la EAP en una población de Atención Primaria con ≥ 1 factores de riesgo cardiovascular, y 2) evaluar el grado de acuerdo en la palpación de pulsos entre enfermería y medicina en el diagnóstico de la EAP.

3.7.2. Material y Métodos

3.7.2.1. Diseño y participantes

Este estudio observacional transversal tiene por objetivo comparar la palpación de pulsos en el pie, auscultación del soplo femoral y circunferencia de la pantorrilla (test a evaluar) con el ITB Doppler (test de referencia) en el diagnóstico de la EAP, y cumple las directrices del *Standards for Reporting of Diagnosis Accuracy Group* (STARD) [13]. El estudio comprende 158 sujetos consecutivos (315 piernas) del Centro de Salud de Tragacete (Cuenca, España). Se incluyeron sujetos con ≥ 1 de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: diabetes, dislipemia, hipertensión, hábito tabáquico (presente o pasado) o edad ≥ 65 años. Los criterios de exclusión fueron: i) ulceración en la pierna que impide la exploración física o medición del ITB, ii) incapacidad para tolerar el decúbito supino, iii) obesidad mórbida y IV) negativa a firmar el consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Área de Salud de Cuenca (España). REG: 2015jPI0815 y es acorde a las recomendaciones de la declaración de Helsinki [14]. Todos los participantes fueron informados del objetivo y procedimientos del estudio dando su consentimiento escrito.

3.7.2.2. Tamaño muestral

Para diagnosticar la EAP, el estudio *Viborg Vascular Screening trial* encontró que cuando uno o más pulsos del pie estaban ausentes, la sensibilidad era 71,7% y la especificidad era 72,3%, en una población con una prevalencia de EAP del 12,1% [5]. Esta prevalencia es idéntica a aquella obtenida en un estudio previo, que incluye una población con un riesgo cardiovascular similar al presente estudio. Se estableció que una razón de verosimilitud positiva (RV+) > 2,0 tendría valor clínico. Siguiendo la ecuación de Simel [17], y según los valores arriba encontrados de sensibilidad, especificidad y prevalencia de EAP (0,9 ≥ ITB ≥ 1,4), el mínimo tamaño muestral sería de 46 piernas patológicas y 273 piernas no patológicas (total = 320).

3.7.2.3. Variables

Las siguientes variables fueron obtenidas a través de la historia clínica o entrevista: edad (años), aclaramiento de creatinina normalizado a 1,73 m2 [18], género, hábito tabáquico (paquetes/año), y presencia de diabetes, dislipemia e hipertensión. Además, la altura (cm), peso (kg), índice de masa corporal (kg/m2), frecuencia cardiaca (latidos/minuto), circunferencia de cintura y cadera (cm) y ratio cintura-cadera fueron medidos por procedimientos estandarizados.

3.7.2.4. Examen físico e ITB Doppler

Palpación de pulsos en el pie. Tras reposar los sujetos de estudio 10 minutos en decúbito supino, dos profesionales de Atención Primaria experimentados en la palpación de pulsos (médico y enfermero) realizaron palpación del pulso tibial posterior (TP) y dorsal pedio (DP) antes de las mediciones del ITB Doppler. Los examinadores estaban cegados a las mediciones del otro examinador. La palpación de pulsos fue clasificada como: ausente (0/3), reducido (1/3), normal (2/3) o saltón (3/3), según las directrices de la *American Heart Association* (AHA) [19].

Auscultación del soplo femoral. El médico auscultó la presencia de soplo femoral clasificándolo como presente o ausente.

Circunferencia del gemelo. Con el paciente de pie, el enfermero midió la circunferencia de la pantorrilla (mm) en el punto medio del músculo *gastrocnemius,* habitualmente el punto con la mayor circunferencia.

Medición del ITB Doppler. El ITB Doppler fue medido después de la palpación de pulsos por un enfermero altamente entrenado en la medición del ITB; por tanto, la medición del ITB no estaba cegada a la palpación de pulsos. El ITB Doppler fue medido de acuerdo con el protocolo de la AHA y calculado como: la más alta de las presiones Doppler del tobillo (TP o DP) / la más alta de las presiones entre ambos brazos [20]. Cuando no era posible obtener una señal Doppler, la presión arterial sistólica Doppler se consideraba "0 mmHg".

Se usó el Ultrasonic Pocket Doppler-Edan-Sonotrax-Basic (Edan-Instruments®, Shenzhen, China), con sonda de 8 MHz y esfigmomanómetro de mercurio Riester diplomat-presameter® (Riester, Jungingen, Alemania) con manguito de adulto (circunferencia de brazo de 24-32 cm). cada pierna fue analizada por separado, por tanto haciendo de cada pierna una observación independiente (n = 315 piernas). La EAP fue definida como 0,9 ≥ ITB Doppler ≥ 1.4.

3.7.2.5. Análisis estadístico

Las características basales en los grupos con EAP y sin EAP fueron descritas usando variables cuantitativas (comparadas con la t de Student) y cualitativas (comparadas con el X^2 de Pearson). Se consideró significativo un valor de p (bilateral) ≤ 0,05.

La presencia de falsos negativos o falsos positivos en la palpación de pulsos se estimó mediante regresión logística univariable y multivariable, incluyendo como potenciales covariables los factores de riesgo cardiovascular clásicos y los parámetros del examen físico. En el análisis multivariante, todas las potenciales covariables con una significación en el modelo univariable ≤ 0,10 fueron introducidas mediante el método de pasos hacia atrás.

La precisión diagnóstica de los test a evaluar (palpación de pulsos, soplo femoral y circunferencia de la pantorrilla) fue evaluada a través de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VP+), valor predictivo negativo (VP–), RV+, razón de verosimilitud negativa (RV–), odds ratio diagnóstico (ORD) y curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Se

evaluaron diferentes puntos de corte en la palpación de pulsos: i) positivo si uno o los dos pulsos estaban ausentes en el pie, ii) positivo si ambos pulsos estaban ausentes en el pie, y iii) el punto que maximizaba el índice de Youden según una variable categórica que consistía en la suma del pulso DP y TP (0/6, DP y TP están ausentes, 6/6, DP y TP son saltones). De manera similar, en la circunferencia de la pantorrilla, el punto de corte para un test positivo fue aquel que maximizaba el índice de Youden. En la auscultación del soplo femoral, el test era considerado positivo si algún soplo era audible.

El grado de acuerdo inter-observador en la palpación de pulsos fue evaluado usando el coeficiente de Kappa de Cohen (0 ausente, 1 presente) y el coeficiente de Kappa de Cohen ponderado lineal (0 ausente, 1 reducido, 2 normal, 3 saltón). Adicionalmente, el área bajo la curva ROC (AUC) en cada examinador fue evaluada a través de un enfoque empírico no paramétrico, y las curvas ROC fueron comparadas usando el test de DeLong. Se utilizaron los programas estadísticos IBM®-SPSS®-20 y Medcalc® 15.2.2.

3.7.3. Resultados

Características basales

Un total de 158 sujetos (315 piernas) fueron analizados, la edad media fue 69,7 años y el 50,2% fueron varones. La EAP estuvo presente em 38 (12,1%) piernas, 27 (8,6%) piernas tuvieron un ITB ≤ 0,9 y 11 (3,5%) piernas tuvieron un ITB ≥ 1,4.

La Tabla 1 resume las características de los pacientes según la presencia de EAP.

Palpación de pulsos en el pie

Un pulso DP ausente fue encontrado en 37 (11,7%) piernas. De éstas, 18 (48,6%) de las piernas tenía un ITB normal, 16 (43,2%) tenían un ITB ≤ 0,9 y 3 (8,1%) tenían un ITB ≥ 1,4. Un pulso TP ausente fue encontrado en 67 (21,3%) piernas. De éstas, 34 (50,7%) piernas tuvieron un ITB normal, 24 (35,8%) piernas tuvieron un ITB ≤ 0,9 y 9 (13,4%) piernas tuvieron un ITB ≥ 1,4.

La Figura 1 representa el diagrama de flujo del estudio según la palpación de pulsos por enfermería.

Cuando el pulso DP y TP eran palpables, la probabilidad de EAP era del 2,1%. Cuando ambos pulsos eran clasificados como normales (2/3) o saltones (3/3), la probabilidad de EAP era del 0,0%. Cuando ni el pulso DP ni TP eran palpables, la probabilidad de encontrar EAP era del 82,6%.

La Tabla 2 resume la precisión diagnóstica de los indicadores sugeridos de EAP en comparación con el ITB Doppler.

En el diagnóstico de la EAP y considerando la palpación de pulsos como una variable categórica representada por la suma del pulso DP y TP (0/6), el AUC fue 0,932 (95% Intervalo de confianza (IC): 0,893-0,970) en la determinación por enfermería, y 0,898 (95% IC: 0,851-0,945) en la determinación por medicina, p = 0,056. El mejor punto de corte en el diagnóstico de la EAP, conside-

rando la suma del pulso DP y TP (0/6), fue ≤ 2 tanto para enfermería como para medicina. En el examen médico y de enfermería, el pulso TP consiguió mejor precisión diagnóstica que el pulso DP (DP AUC enfermería = 0,827, TP AUC enfermería = 0,916, p = 0,025; DP AUC medicina = 0,788, TP AUC medicina = 0,886, p = 0,003), véase la Figure 2.

El coeficiente de Kappa binario enfermería-medicina en el pulso DP y TP (ausente/presente) fue 0,635 (IC: 0,498-0,772) y 0,716 (95% IC: 0,616-0,817), respectivamente. El coeficiente de Kappa ponderado enfermería-medicina en la suma de pulsos DP y TP (0/6) fue 0,649 (95% IC: 0,599-0,699).

Auscultación del soplo femoral y circunferencia de la pantorrilla

Se auscultó un soplo en 13 (4,1%) arterias femorales, 4 (11,4%) en el grupo con EAP y 9 (3,3%) en el grupo sin EAP, (p < 0,001). Tras excluir los miembros calcificados, la presión sistólica Doppler más alta en el tobillo en los sujetos con soplo femoral vs sujetos sin soplo femoral fue 132,5 ± 17,7 y 151,0 ± 22,5 mmHg (p = 0,004). La circunferencia de la pantorrilla en el grupo con EAP vs grupo sin EAP fue 33,73 ± 4,33 cm y 35,74 ± 3,05 cm, (p = 0,009).

La precisión diagnóstica de la auscultación del soplo femoral y la circunferencia de la pantorrilla están representadas en la Tabla 2 y Figura 2.

Regresión logística

En el modelo multivariable, la edad y la calcificación fueron las covariables que influyeron en la tasa de falsos negativos en la palpación de pulsos del pie para diagnosticar la EAP; véase la Tabla Suplementaria 1.

Con respecto a la palpación del pulso DP y TP, la diabetes y la edad fueron las covariables que influyeron en la tasa de falsos positivos, respectivamente; véase la Tabla Suplementaria 2 y 3.

Tabla 1. Características de los participantes según la condición de enfermedad arterial periférica.

	Todos los pacientes	EAP 0,9 ≥ ITB ≥ 1,4	No EAP 0,9 < ITB < 1,4	*p*
Tamaño muestral, piernas	315	38 (12,1%)	277 (87,9%)	
Factores de riesgo				
Edad (años)	69,7 ± 13,3	77,7 ± 11,5	68,6 ± 13,2	**< 0,001**
Género (varón)	158 (50,2%)	27 (71,1%)	131 (47,3%)	**0,006**
Diabetes	101 (32,1%)	27 (71,7%)	74 (26,7%)	**< 0,001**
Dislipemia	174 (55,2%)	23 (60,5%)	151 (54,5%)	0,484
Hipertensión	211 (67,0%)	29 (76,3%)	182 (65,7%)	0,192
Obesidad	124 (39,4%)	14 (37,8%)	110 (40,1%)	0,788
Examen físico				
Presión sistólica brazo control (mmHg)	136,6 ± 17,3	143,1 ± 16,3	135,7 ± 17,3	**0,014**
Índice de masa corporal (kg/m^2)	29,0 ± 4,8	28,7 ± 5,6	29,0 ± 4,7	0,645
Circunferencia abdominal (cm)	99,7 ± 12,8	102,4 ± 15,5	99,3 ± 12,4	0,173
Índice cintura-cadera	0,956± 0,081	0,977 ± 0,076	0,953± 0,082	0,100
Aclaramiento de creatinina ajustado (ml/min/1.73 m^2)	77,2 ± 24,7	59,6 ± 19,6	79,6 ± 24,4	**< 0,001**
Tabaco (paquetes/año)	13,7 ± 21,9	24,0 ± 29,7	12,4 ± 20,4	**0,031**
Circunferencia de la pantorrilla	35,5 ± 3,28	33,73 ± 4,33	35,74 ± 3,05	**0,009**
Soplo femoral	13 (4,1%)	4 (11,4%)	9 (3,3%)	**0,023**
TP o DP ausente, enfermería	81 (25,7%)	33 (86,8%)	48 (17,3%)	**< 0,001**
TP o DP ausente, medicina	61 (19,4%)	26 (68,4%)	35 (12,6%)	**< 0,001**
TP y DP ausente, enfermería	23 (7,3%)	19 (50,0%)	4 (1,4%)	**< 0,001**
TP y DP ausente, medicina	16 (5,1%)	12 (31,6%)	4 (1,4%)	**< 0,001**
ITB Doppler[a]	1,083 ± 0,147	0,739± 0,150	1,116 ± 0,094	**< 0,001**

ITB: Índice tobillo-brazo; DP: pulso dorsal pedio; EAP: enfermedad arterial periférica; TP: pulso tibial posterior.
Variables continuas: medias ± desviaciones estándar. Variables categóricas: N y porcentajes.
En negrita: correlación significativa aun nivel de 0,05.
[a] Piernas con calcificación son excluidas, N = 304 piernas.

Tabla 2. Precisión diagnóstica de los test sugeridos en el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica comparados con el índice tobillo -brazo Doppler.

	Palpación enfermería	Palpación medicina	Palpación enfermería	Palpación medicina	Auscultación del soplo femoral	Circunferencia de la pantorrilla
Verdaderos positivos	33	26	19	12	4	22
Verdaderos negativos	229	242	273	273	266	187
Falsos positivos	48	35	4	4	9	87
Falsos negativos	5	12	19	26	31	15
Sensibilidad	86,8 (74,8-98,9)	68,4 (52,3-84,5)	50,0 (32,8-67,2)	31,6 (15,5-47,7)	11,4 (0,0-23,4)	59,5 (42,3-76,6)
Especificidad	82,7 (78,0-87,3)	87,4 (83,3-91,5)	98,6 (97,0-100,0)	98,6 (97,0-100,0)	96,7 (94,4-99,0)	68,2 (62,5-73,9)
VP+	40,7 (29,4-52,0)	42,6 (29,4-55,8)	82,6 (64,9-100,0)	75,0 (50,7-99,3)	30,8 (1,8-59,7)	20,2 (12,2-28,2)
VP–	97,9 (95,8-99,9)	95,3 (92,5-98,1)	93,5 (90,5-96,5)	91,3 (87,9-94,7)	89,6 (85,9-93,2)	92,6 (88,7-96,4)
RV+	5,01 (3,77-6,67)	5,42 (3,71-7,90)	34,63 (12,44-96,36)	21,87 (7,43-64,37)	3,49 (1,13-10,75)	1,87 (1,36-2,57)
RV–	0,16 (0,07-0,36)	0,36 (0,23-0,58)	0,51 (0,37-0,70)	0,69 (0,56-0,86)	0,92 (0,81-1,03)	0,59 (0,40-0,88)
ORD	31,5 (11,7-84,8)	15,0 (6,9-32,4)	68,2 (21,1-220,8)	31,5 (9,5-104,7)	3,8 (1,1-13,1)	3,2 (1,6-6,4)
AUC	0,848 (0,780-0,915)	0,779 (0,689-0,869)	0,743 (0,639-0,847)	0,651 (0,543-0,759)	0,541 (0,484-0,597)	0,649 (0,593-0,702)
Punto de corte positivo	1 o 2 pulsos ausentes	1 o 2 pulsos ausentes	2 pulsos ausentes	2 pulsos ausentes	Presencia	< 34,55 cm

AUC: área bajo la curva *Receiver Operating Characteristic*; ORD: odds ratio diagnóstico; RV+: razón de verosimilitud positiva; RV–: razón de verosimilitud negativa; VP+: valor predictivo positivo; VP–: valor predictivo negativo.
En paréntesis, intervalos de confianza del 95%.

3.7.4. Discusión

El presente estudio analiza la precisión diagnóstica de diversos signos clínicos en el diagnóstico de la EAP en una población de Atención Primaria con ≥ 1 factores de riesgo cardiovascular. La palpación de pulsos fue de lejos el mejor test, mostrando buena precisión diagnóstica y nivel de acuerdo inter-observador. Así, la palpación de pulsos en el pie ya sea realizada por profesionales enfermeros o médicos con adecuada experiencia, parece ser una técnica factible y precisa para el despistaje inicial de la EAP.

En nuestro estudio, el ORD de la palpación de pulsos fue 15,0. Para contextualizar la magnitud de este valor, el ORD exhibido por el ITB oscilométrico en un metaanálisis fue de 29,0 [21]. Cuando el punto de corte para el test se considera positivo si uno o ambos pulsos (DP o TP) están ausentes (punto de corte más sensible), la RV–, que es considerada el mejor parámetro para descartar la enfermedad, oscila entre 0,16 y 0,36. Por tanto, un test negativo moderadamente reduce la probabilidad post-test de tener EAP [22]. Cuando el punto de corte para el test se considera positivo si ambos pulsos (DP y TP) están ausentes (punto de corte más específico), la RV+, que es considerado el mejor parámetro para confirmar la enfermedad, oscila entre 21,9 y 34,6. Por tanto, un test positivo incrementa en gran medida la probabilidad post-test de tener EAP [22].

En general y considerando una prevalencia de EAP en nuestro estudio de 12,1%, cuando los pulsos DP y TP están presentes, la probabilidad de tener EAP es aproximadamente del 2,0%, y ésta cae hasta el 0,0% cuando dichos pulsos son normales o saltones. En la literatura, existe controversia acerca de la capacidad de la palpación de pulsos para excluir la EAP. Esto podría ser explicado, como un metaanálisis sugirió, por un efecto espectro debido al diferente perfil de riesgo cardiovascular de las poblaciones, con una mejor capacidad de discriminación en los sujetos sintomáticos (vs asintomáticos) [23]. El *Limburg PAOD Study*, que analizó 2455 sujetos con sintomatología de EAP en el miembro inferior, también confirmó este hallazgo, encontrando que la presencia de pulsos fuertes en ambas arterias del pie era el test con el mejor VP– (97,7%), lo que sugiere una excelente capacidad para descartar la enfermedad [24]. Adicionalmente, el uso de diferentes puntos de corte también modifica la capacidad de discriminación del test, como puede ser visto en la Tabla 2. En este sentido, el *EVADEC study* encontró una nula capacidad del test para descartar la EAP cuando se utilizaba el punto de corte menos sensible (positivo si ambos pulsos, DP y TP, estaban ausentes) [25]. Sin embargo, tanto el *VIVA trial* [15] como el *Lipid Research Clinics* [26] encontraron buen VP– cuando se usaban puntos de corte más sensibles. A pesar de la heterogeneidad en los puntos de corte en la palpación de pulsos, la AHA recomienda clasificar el pulso en una escala ordinal como ausente (0/3), reducido (1/3), normal (2/3) y saltón (3/3). En nuestro estudio, y considerando la suma de ambos pulsos en una escala ordinal (0, el DP y el TP están ausentes; 6, el DP y el TP son saltones), el mejor punto de corte para la EAP tanto en medicina como en enfermería fue ≤ 2, con una muy buena precisión diagnóstica del test (el AUC para enfermería y medicina fue de 0,932 y 0,898, respectivamente).

En general, a tenor de una muy buena especificidad y RV+, la capacidad de la palpación de pulsos para confirmar la EAP es alta, de tal manera que cuando ambos pulsos están ausentes en el pie, la probabilidad de EAP (i.e. VP+) es 82,6-75,0%. Aunque nosotros encontramos valores de RV+ ligeramente superiores a otros estudios, nuestros hallazgos concuerdan en gran parte con los de la literatura [23, 25]. Respecto a los valores predictivos, es preciso recordar su gran dependencia de la prevalencia de la enfermedad. La prevalencia de EAP en nuestro estudio fue del

12,1%, que es similar a otras encontradas en amplios estudios poblaciones sin sintomatología de EAP. Por tanto, a pesar del relativamente bajo tamaño muestral de nuestro estudio, la prevalencia de la EAP (y la consiguiente determinación de los valores predictivos) puede ser considerada robusta [15, 25].

En el presente trabajo, la calcificación fue la principal covariable que explicó una falta de sensibilidad en la palpación de pulsos para diagnosticar la EAP. La razón fisiológica parece ser que las arterias calcificadas, a pesar de ser rígidas y escasamente comprimibles, son todavía pulsátiles en muchos casos. El *VIVA trial* encontró la misma asociación entre calcificación y un test falso negativo, a pesar de una baja presencia de calcificación [15]. Esto sugiere que, en poblaciones con una alta tasa de diabetes, insuficiencia renal o edad avanzada, que son factores estrechamente relacionados con la calcificación, la sensibilidad de la palpación de pulsos para detectar la EAP puede verse reducida. El mismo análisis para ver qué factores influían en la tasa de falsos positivos encontró que la diabetes y la edad eran las principales covariables. En contraste con otros trabajos [15], ni la obesidad (debido a arterias más profundas) ni el género femenino (debido a un menor diámetro de los vasos) tuvieron ninguna capacidad para explicar el hallazgo de un falso positivo.

Aunque se ha documentado que la prevalencia de una ausencia congénita del pulso DP puede llegar al 14,0% [27], estudios más recientes reducen este valor hasta incluso 2,7%. En nuestro estudio, el número de pulsos ausentes en piernas sin EAP (pulso falso positivo) fue mayor en las arterias TP que en las DP. Este hallazgo de alguna manera cuestiona la alta prevalencia de pulsos DP congénitamente ausentes clásicamente encontrada, aunque ello también podría ser explicado por una más difícil palpación del pulso TP debido a una localización más profunda entre el maléolo medial y el tendón de Aquiles o debido a obesidad [15]. No obstante, tanto en el examen realizado por el enfermero como en aquel realizado por el médico, la precisión diagnóstica del pulso TP fue ligeramente (aunque con significación estadística) mejor que la del pulso DP, algo que ya ha sido encontrado en otros estudios [26].

Un objetivo secundario del presente estudio fue evaluar el grado de acuerdo en la palpación de pulsos entre medicina y enfermería en el diagnóstico de la EAP. En general, el grado de acuerdo fue bueno en la escala binaria (ausente/presente) y en la escala ordinal (0/6). Un estudio encontró que la carga de trabajo de los examinadores influía severamente el grado del acuerdo, con una peor concordancia en clínicas con alta carga de trabajo [29]. Además, la correcta palpación de pulsos necesita una cierta curva de aprendizaje, encontrándose mejor precisión diagnóstica cuando el examen es realizado por examinadores experimentados [11].

Por tanto, nuestro estudio sugiere que la palpación de pulsos podría ser una herramienta diagnóstica precisa y factible cuando es realizada por profesionales con experiencia en una clínica sin una excesiva carga de trabajo.

En nuestro estudio, la circunferencia de la pantorrilla mostró cierta capacidad para diagnosticar la EAP. Aunque dicha capacidad fue baja, en contraste con otros test, la curva de aprendizaje es nula y esta técnica puede ser realizada en pocos segundos mostrando gran aplicabilidad. En este sentido, la presencia de una circunferencia de la pantorrilla < 34,55 cm tuvo un ORD de 3,15 para diagnosticar la EAP. La razón fisiológica parece ser que la EAP está asociada con un área muscular de la pantorrilla menor, incluso tras ajustar por actividad física [7]. Puesto que estos cambios

fisiológicos están asociados con una reducción en la fuerza y capacidad funcional, la circunferencia de la pantorrilla podría no solo indicar EAP, sino individuos en riesgo de presentar deterioro funcional y de la marcha.

En nuestro estudio, la capacidad del soplo femoral para confirmar la EAP fue extremadamente baja, y la capacidad para descartar la EAP fue despreciable. No obstante, aunque la presencia de soplo femoral no fue seguida por EAP en hasta el 70% de los casos, habitualmente implica la presencia de una placa de ateroma, lo que debería ser siempre considerado como un hallazgo patológico merecedor de evaluaciones adicionales, así como de un control estricto de los factores de riesgo de cardiovascular. Por tanto, la auscultación de soplos debería continuar siendo parte de los exámenes clínicos de despistaje. El bajo rendimiento diagnóstico del soplo femoral en nuestro estudio puede ser explicado, a tenor de los resultados de un metaanálisis [23], por el análisis de solo las arterias femorales (otros incluyen las iliacas y poplíteas, lo que teóricamente aumenta la sensibilidad) y debido a que nosotros principalmente analizamos individuos asintomáticos, lo que reduce la precisión diagnóstica del test.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Primero, se usó el ITB Doppler como prueba de referencia para la EAP. Aunque éste es considerado como la prueba de referencia no invasiva, su precisión diagnóstica no es perfecta cuando se compara con test invasivos como la angiografía de sustracción digital. Sin embargo, el uso de ésta podría ser injustificado en una población sin perspectivas de revascularización. Segundo, la palpación de pulsos y el ITB Doppler fueron realizadas por el mismo enfermero; por tanto, las mediciones ITB no estuvieron cegadas. Sin embargo, un profesional médico realizó palpación de pulsos adicional de una manera totalmente cegada y se encontró un buen acuerdo entre las mediciones enfermero-médico. Tercero, puesto que cada pierna fue considerada como una unidad independiente de análisis, las variables demográficas de los sujetos fueron duplicadas para cada una de las piernas en los modelos de regresión.

Conclusión

En una población de Atención Primaria con ≥ 1 factores de riesgo cardiovascular, tanto cuando es realizada por profesional enfermero como por profesional médico, la palpación de pulsos en el pie fue una herramienta de despistaje para la EAP precisa y factible. A tenor de un excelente VP–, aquellos pacientes donde los pulsos DP y TP no son normales ni saltones deberían ser derivados para realizar estudios adicionales. La sensibilidad del test estuvo reducida en miembros calcificados. Aunque la precisión diagnóstica de la auscultación del soplo femoral y de la circunferencia de la pantorrilla fue baja, su asociación con la presencia de aterosclerosis sistémica y deterioro funcional podría tener valor añadido, especialmente al considerar su gran aplicabilidad. Por tanto, el examen físico debería seguir formando parte de la evaluación vascular, lo que podría descubrir pacientes asintomáticos con riesgo de EAP y riesgo cardiovascular y mortalidad incrementados.

Figuras. Véase manuscrito original

Figura 1. Gráfico de flujo STARD según la palpación de pulsos periféricos del pie por el profesional de Enfermería.

Figura 2. Curvas *Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic* para la palpación de pulsos periféricos del pie, auscultación de soplo femoral y circunferencia de la pantorrilla. La palpación de pulsos es considerada como la suma del pulso dorsal pedio y tibial posterior: 0/6 ambos pulsos ausentes, 6/6 ambos pulsos saltones.

4

Manuscritos originales

4.1. Manuscrito 1

Título:
Diagnostic accuracy study of an oscillometric ankle-brachial index in peripheral arterial disease: the influence of oscillometric errors and calcified legs

Tipo:
Artículo original

Autores:
Ángel Herráiz-Adillo, Vicente Martínez-Vizcaíno, Iván Cavero-Redondo, Celia Álvarez-Bueno, Miriam Garrido-Miguel, Blanca Notario-Pacheco

Publicado en:
PLOS ONE

Fecha de aceptación:
14 de Noviembre 2016

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Diagnostic Accuracy Study of an Oscillometric Ankle-Brachial Index in Peripheral Arterial Disease: The Influence of Oscillometric Errors and Calcified Legs

Ángel Herráiz-Adillo[1], Vicente Martínez-Vizcaíno[2,3]*, Iván Cavero-Redondo[2], Celia Álvarez-Bueno[2], Miriam Garrido-Miguel[2], Blanca Notario-Pacheco[2]

1 Department of Primary Care, Health Service of Castilla-La Mancha (SESCAM), Tragacete, Cuenca, Spain, **2** Universidad de Castilla-La Mancha. Health and Social Research Center. Cuenca, Spain, **3** Universidad Autónoma de Chile, Facultad de Ciencias de la Salud, Talca, Chile

* Vicente.Martinez@uclm.es

CrossMark
click for updates

OPEN ACCESS

Citation: Herráiz-Adillo Á, Martínez-Vizcaíno V, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Garrido-Miguel M, Notario-Pacheco B (2016) Diagnostic Accuracy Study of an Oscillometric Ankle-Brachial Index in Peripheral Arterial Disease: The Influence of Oscillometric Errors and Calcified Legs. PLoS ONE 11(11): e0167408. doi:10.1371/journal.pone.0167408

Editor: Tatsuo Shimosawa, The University of Tokyo, JAPAN

Received: May 23, 2016

Accepted: November 14, 2016

Published: November 29, 2016

Copyright: © 2016 Herráiz-Adillo et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All files are available from the Dryad database, accession number: doi:10.5061/dryad.04s6s.

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Background

Peripheral arterial disease (PAD) is an indicator of widespread atherosclerosis. However, most individuals with PAD, in spite of being at high cardiovascular risk, are asymptomatic. This fact, together with the limitations of the Doppler ankle-brachial index (ABI), contributes to PAD underdiagnose. The aim of this study was to compare oscillometric ABI and Doppler ABI to diagnose peripheral arterial disease, and also to examine the influence of oscillometric errors and calcified legs on the PAD diagnoses.

Methods and Findings

We measured the ankle-brachial indexes of 90 volunteers (n = 180 legs, age 70 ± 14 years, 43% diabetics) using both oscillometer OMRON-M3 and Doppler. For concordance analyses we used the Bland and Altman method, and also estimated the intraclass correlation coefficient. Receiver Operating Characteristic Curves were used to examine the diagnostic performance of both methods. The ABI means were 1.06 ± 0.14 and 1.04 ± 0.16 (p = 0.034) measured by oscillometer and Doppler ABIs respectively, with limits of agreement of ± 0.20 and intraclass correlation coefficient = 0.769. Oscillometer yielded 23 "error" measurements, and also overestimated the measurements in low ankle pressures. Using Doppler as gold standard, oscillometer performance for diagnosis of PAD showed an Area Under Curve = 0.944 (sensitivity: 66.7%, specificity: 96.8%). Moreover, when considered calcified legs and oscillometric "error" readings as arteriopathy equivalents, sensitivity rose to 78.2%, maintaining specificity in 96%. The best oscillometer cut-off point was 0.96 (sensitivity: 87%, specificity: 91%, positive likelihood ratio: 9.66 and negative likelihood ratio: 0.14).

Conclusion

Despite its limitations, oscillometric ABI could be a useful tool for the diagnosis of PAD, particularly when considering calcified legs and oscillometric "errors" readings as peripheral arterial disease equivalents.

Introduction

Peripheral arterial disease (PAD) is a clinical indicator of widespread atherosclerosis that affects nearly one in five people over 65 years old [1], and is considered a strong predictor of cardiovascular (CV) morbidity and all-cause mortality [2]. However, up to 80% of the cases remain undiagnosed [3], maybe because only one third of patients have symptoms [4], or because of a poorly implemented screening as a standard procedure in Primary Care Health System. The treatment of CV risk factors in these silent patients would improve their overall CV risk.

Doppler device remains as the non-invasive gold-standard to measure ankle-brachial index (ABI) and to identify subjects with PAD [5]. It has also proven to be a good predictor of CV events and overall mortality [2, 6].

Compared with angiography, a cut-off ≤ 0.9 in Doppler ABI has shown a high pooled diagnostic accuracy (0.80), sensitivity (0.75), specificity (0.86) and area under the Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) (0.87) for PAD diagnosis [7].

Although Doppler ABI is a non-invasive, accessible, and inexpensive test, simultaneous measurements of blood pressure in all four extremities are impractical. Besides, it is also a time consuming test which requires technical skills, thus impeding the routine use of Doppler ABI technique in general practice. These limitations could be overcome using ABI measured by oscillometry, as it is a simpler and faster fully automatic test, which does not suffer from observer biases, and requires no special training [8, 9], making it a more suitable technique for general use and mass screening.

The diagnostic accuracy of oscillometric ABI versus Doppler ABI is controversial. Thus, while some authors propose replacing Doppler by oscillometry [10, 11], a recent meta-analysis has reported high average specificity (96%), but only moderate sensitivity (69%) [12] for oscillometry compared with Doppler. In addition, some studies have reported poor agreement between ABI values determined by Doppler and oscillometry [13–15], most of them however neglecting those subjects in which the oscillometric method reports an "error" message or Doppler reports values suggesting calcification.

The main aim of this study was to estimate the diagnostic accuracy of oscillometric ABI compared with Doppler ABI to diagnose PAD. A secondary aim was to analyse the influence in diagnostic accuracy of individuals with oscillometric errors and those with Doppler values suggesting calcification.

Materials and methods

Design and participants

This is an observational study designed for comparing oscillometric ABI (index test) with Doppler ABI (reference standard), following the Standards for Reporting of Diagnosis Accuracy Group (STARD) [16] according to a prospective design, (S1 Chart).

The study, conducted from January to September 2015, included 90 participants from two clinical settings. The first group consists of 66 subjects over 18 years old selected by consecutive sampling among those attending for any reason to the Primary Care Centre of Tragacete

(Cuenca, Spain). The second group consists of 24 subjects over 18 with suspected PAD (positive Edinburgh Claudication Questionnaire [17]), selected by consecutive sampling among those attending the Vascular Surgery Unit from The Virgen de la Luz Hospital (Cuenca, Spain).

Exclusion criteria were: i) ulceration or edema in the leg, ii) arm circumference < 24 cm or > 32 cm, iii) morbid obesity, iv) atrial fibrillation, v) inability to tolerate supine position, and vi) refusal to sign the informed consent.

All subjects were informed of the aims and procedures of the study both orally and in writing and were asked to sign the informed consent. This study was approved by the Clinic Investigation Ethic Committee of Health Area of Cuenca, (Spain). REG: 2015jPI0815.

Sample size

For sample size estimation, we hypothesized that a positive likelihood ratio (LR+) > 7 and a negative likelihood ratio (LR–) < 0.5 would be clinically useful. According to Simel´s equation [18], the values of sensitivity and specificity reported by Verberk et al. in a meta-analysis [12] (69% and 96%, respectively) and an expected prevalence of PAD of 35%, the minimum sample size would be 45 diseased and 129 non-diseased patients (total = 174).

Variables

The following variables were collected from the electronic medical records: sociodemographic data, smoking status (current, former or never smoker), diagnosis of diabetes, hypertension or dyslipidemia and the most recent value of creatinine (mg/dl). We also measured by standard procedures height, weight, body mass index, diameter of the arm, ankle and calf, heart rate and waist-hip ratio.

Ankle-brachial index. In brief, all participants rested supine for 10 minutes, and measurements by Doppler and oscillometry were randomly determined in order to reduce the differences caused by initial stress. There were not either a time interval or a clinical intervention between index test and reference standard. In both techniques, the distal edge of the cuff was placed 2 cm above the malleoli and the elbow flexure. In the oscillometric technique, the measurement sensor faced the brachial artery and the posterior tibial artery. When an error message was reported twice, the sensor faced the dorsalis pedis artery.

ABI was calculated as: highest Doppler ankle pressure (dorsalis pedis or posterior tibial) / highest Doppler pressure between both arms for Doppler ABI; and mean of leg oscillometric systolic pressures / mean of the oscillometric systolic pressures in the arm with the highest pressure for oscillometric ABI.

Ultrasonic Pocket Doppler-Edan-Sonotrax-Basic (Edan-Instruments®, Shenzhen, China) was used in Doppler technique, with an 8 MHz probe and mercury sphygmomanometer Riester diplomat-presameter® (Riester, Jungingen, Germany) with an adult cuff (arm circumference 24–32 cm). Doppler ABI measurements were performed according to Aboyans et al. [5]: right brachial, right posterior tibial, right dorsalis pedis, left posterior tibial, left dorsalis pedis, and left and right brachial artery (a new measurement to cushion the effect of initial stress on the first one). Right arm pressure was calculated as the average of the two measurements when there was a difference ≤ 10 mmHg. We considered the second measurement when the difference between the two of them was > 10 mmHg.

Automatic oscillometric device OMRON-M3 (HEM-7200-E-Omron Healthcare, Kyoto, Japan) with a pressure cuff of 146 x 446 mm (arm circumference: 22–32 cm) was used in oscillometric technique. This device has been validated for measuring blood pressure in the arm with an estimated accuracy of ± 3 mmHg [19], but has not been specifically designed for ABI measurements. Two simultaneous and consecutive measurements on the four extremities

were made, with one-minute interval. When blood pressure was not detected, two new measurements were made with one minute interval. A "measurement error" was considered when blood pressure was not detected in any of the four measurements.

At baseline, devices were calibrated by Electromedicine Service of Virgen de la Luz Hospital. A single nurse, trained on the ABI measurement technique according to ACC/AHA guidelines for the management of patients with PAD [5], performed all the measurements.

No adverse events were reported from performing both oscillometric and Doppler ABI.

Statistical analyses

The adjustment of the variables to the normal distribution was tested by both statistical (Kolmogorov-Smirnov test) and graphic procedures (normal probability plot), (S1 Fig). Quantitative and qualitative variables were compared using Student's t-test and Pearson X^2, respectively. A two-sided p-value ≤ 0.05 was considered significant.

The relationship between Doppler ABI and oscillometric ABI was estimated using Pearson correlation coefficient, and also beta coefficient in a linear regression model adjusting for age, diameter of the ankle, heart rate, gender and height [5]. The agreement between Doppler ABI and oscillometric ABI was assessed by intraclass correlation coefficient (ICC) and Bland and Altman plot [20], with a 95% confidence interval (CI). Moreover, the degree of diagnostic agreement was assessed using weighted kappa coefficient categorizing ABI as normal, low, and calcification.

The relationship between blood pressure differences of the two diagnostic methods versus Doppler blood pressure values in the ankle was examined in order to test if the differences varied systematically in the range of ABI, representing these differences by a box plot.

Reliability of both methods was estimated using Bland and Altman plot and also ICC.

The diagnostic accuracy of the oscillometric method for PAD was assessed calculating sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (LR+), negative likelihood ratio (LR–) and diagnostic odds ratios (DOR). Each leg was analysed as an independent observation (n = 180). The area under ROC curve (AUC) was estimated with a nonparametric empirical approach, and the curves were compared using the DeLong´s test [21]. The best overall cut-off was estimated using Youden index.

Statistical analyses were performed using IBM® SPSS® 20, Epidat ® 3.1 and MedCalc® 15.2.2 software.

Results

Fig 1 shows the flow chart of the study. Ninety participants (180 legs) were included. The characteristics of the study sample are presented in Table 1.

Sixty per cent of the legs (n = 108 legs, 47 subjects) assessed by Doppler had normal values ($1.4 > ABI \geq 1$), 9% (n = 17 legs, 9 subjects) had borderline values ($1 > ABI > 0.9$), 22% (n = 40 legs, 24 subjects) had moderate PAD values ($0.9 \geq ABI \geq 0.4$) and 1% (n = 2 legs, 2 subjects) had severe PAD values ($ABI < 0.4$). Values suggesting arterial calcification ($ABI \geq 1.4$) were found in 7.2% of the legs (n = 13 legs, 8 subjects).

It was impossible to measure blood pressure by oscillometry in 12.7% of the legs (n = 23 legs, 16 subjects). Of those, seven legs had arterial calcification, 15 had an $ABI \leq 0.9$ and one had borderline ABI, with a mean of Doppler ABI in the last two groups of 0.62.

Reliability

In a subsample of ten patients (20 legs) in which ABI was determined twice for each method, the average difference between the first and the second measurements for Doppler was 0.025

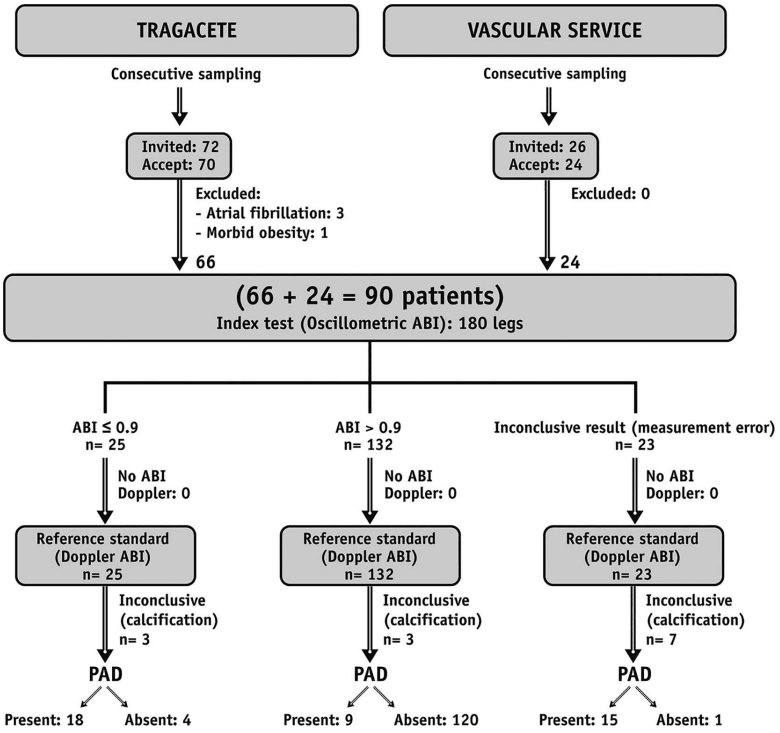


Fig 1. Flow chart of the study. Study design, number of participants and results of the measurements according to STARD [16] standards.

doi:10.1371/journal.pone.0167408.g001

(95% CI: –0.012 to 0.062) and the ICC was 0.928 (95% CI: 0.830 to 0.971); and for oscillometer technique these estimates were 0.003 (95% CI: –0.034 to 0.04) and 0.956 (95% CI: 0.895 to 0.982), (S3 and S4 Figs).

Comparison of pressures between methods in arms and ankles

Pearson correlation coefficient between Doppler and oscillometric pressures was 0.912 ($p < 0.001$) and 0.836 ($p < 0.001$) in arm and ankle, respectively (Table 2, S5 and S6 Figs). Compared with Doppler, the pressures in the arm were 1.05 mmHg ($p = 0.114$) lower when measured by oscillometry, and their limits of agreement of ± 17 mmHg, (S7 Fig); in the ankle, pressures were almost identical with limits of agreement of ± 27 mmHg, (S8 Fig).

Comparison of ABI measurements between methods

When calcified legs and oscillometric measurement errors were excluded (n = 151 measurements), Pearson correlation coefficient between Doppler and oscillometric ABI was 0.780 ($p < 0.001$), (S2 Fig), and it did not substantially change after controlling for age, ankle

Table 1. Characteristics of participants by place of origin.

	Total	Primary Care Centre	Vascular Service	p
Subjects (n)	90	66	24	
Gender (% male)	62.2	56.1	79.2	0.005
Age (years)	70.4 ± 14.5	69.0 ± 15.9	74.1 ± 9.14	0.009
Weight (kg)	72.4 ± 15.0	71.5 ± 16.0	75.0 ± 10.9	0.111
Body mass index (kg/m^2)	27.9 ± 4.68	27.6 ± 4.86	28.7 ± 4.03	0.200
Abdominal circumference (cm)	98.5 ± 13.7	96.9 ± 14.3	103.4 ± 10.3	0.007
Waist-hip ratio	0.97 ± 0.09	0.95 ± 0.09	1.00 ± 0.07	< 0.001
Heart rate	69.4 ± 12.6	68.3 ± 12.0	72.7 ± 13.8	0.042
Obesity, BMI ≥ 30 (%)	30	29	33	0.615
Hypertension (%)	69	64	83	0.012
Dyslipidemia (%)	62	55	83	< 0.001
Smoking status (%)	50	39	79	< 0.001
Diabetes (%)	43	30	79	< 0.001
Peripheral Arterial Disease (%)	23.3	12.1	54.2	< 0.001
Calcified legs (%)	7.2	4.5	14.6	0.021
Maximum Doppler ABI				
Total sample (n:180)	1.07 ± 0.35	1.11 ± 0.27	0.99 ± 0.50	0.118
Calcified legs excluded (n:167)	1.00 ± 0.21	1.06 ± 0.16	0.82 ± 0.22	< 0.001
Oscillometric errors and calcified legs excluded (n:151)	1.04 ± 0.16	1.09 ± 0.13	0.89 ± 0.18	< 0.001
Oscillometric ABI				
Total sample (n:180)	0.92 ± 0.37	1.02 ± 0.30	0.65 ± 0.44	< 0.001
Calcified legs excluded (n:167)	0.96 ± 0.34	1.04 ± 0.27	0.72 ± 0.41	< 0.001
Oscillometric errors and calcified legs excluded (n:151)	1.06 ± 0.14	1.10 ± 0.10	0.92 ± 0.15	< 0.001

Quantitative and qualitative variables are summarized as means ± standard deviations and percentages, respectively.

doi:10.1371/journal.pone.0167408.t001

diameter, heart rate, gender and height (r = 0.747, p < 0.001). ICC between both measurement methods was 0.769 (p < 0.001).

Means of measurements of oscillometer and Doppler ABI were: 1.06 ± 0.14 and 1.04 ± 0.16 (p = 0.034), respectively. Bland and Altman plot showed a mean difference between methods of 0.017 with limits of agreement of ± 0.20 (p = 0.034), (Fig 2). A regression analysis showed that the differences between Doppler and oscillometry measurements varied depending on the range of ABI, with r = –0.261 (p = 0.001), (Figs 2 and 3). This measurement bias was far more pronounced in diabetic population (r = –0.448, p < 0.001, in diabetics; r = –0.017, p = 0.874, in non-diabetics).

Diagnostic accuracy of oscillometric method

For PAD diagnosis, considering a cut-off of 0.9 in Doppler ABI as reference and when legs with either oscillometric measurement errors or calcification were excluded (n = 151 legs), oscillometric ABI showed sensitivity of 66.7%, specificity of 96.8%, PPV of 81.8% and NPV of 93.0%, with AUC = 0.944 (95% CI: 0.905 to 0.983) (S1 Table). Kappa coefficient showed a value of 0.684.

When oscillometric measurement errors were considered as PAD equivalents (n = 167 legs), sensitivity increased to 78.6%, maintaining specificity in 96.0%, with AUC = 0.958 (95% CI: 0.928 to 0.987) and kappa coefficient of 0.77, (S2 Table).

Additionally, when considering calcified legs as PAD equivalents (n = 180 legs) [22], sensitivity and specificity were maintained (78.2% and 96%, respectively), with kappa coefficient of

Table 2. Correlation and level of agreement in the pressures of arm, ankle and ABI for Doppler and oscillometer.

	Pearson CC		Intraclass CC	Mean of differences (95% CI), mmHg (pressure) or Index
Systolic arterial pressure (Arm)				
Total sample (n:180)				
Osc right vs left	0.970*		0.985*	0.91 (0.18–1.64) ± 9.68*
Dop right vs left	0.942*		0.970*	4.06 (2.97–5.14) ± 14.37*
Osc vs Dop	0.912*		0.953*	–1.05 (–2.35–0.25) ± 17.32
Systolic arterial pressure (Ankle)				
Osc vs Dop				
Total sample (n:180)	0.141		0.247	–24.21 (–34.1–14.3) ± 131.7*
Calcified legs excluded (n:167)	0.793*		0.840*	–8.43 (–12.98- –3.88) ± 58*
Oscillometric errors and calcified legs excluded (n:151)	0.836*		0.902*	–0.15 (–2.39–2.09) ± 58
Ankle Brachial Index				
Osc vs Dop ‡				
Total sample (n:180)	0.108	0.267 †	0.108	–0.01 (–0.04–0.01) ± 0.38
Calcified legs excluded (n:167)	0.779*	0.754 †	0.695*	–0.43 (–0.77- –0.01) ± 0.43*
Oscillometric errors and calcified legs excluded (n:151)	0.780*	0.747 †	0.769*	0.02 (0.00–0.03) ± 0.20

CC: correlation coefficient; CI: Confidence Interval; Dop: Doppler; Osc: Oscillometer

*: P value < 0.001

†: Partial correlation adjusting for age, gender, height and heart rate

‡: Doppler calculated as the highest pressure, posterior tibial or dorsalis pedis.

doi:10.1371/journal.pone.0167408.t002

0.645 and AUC = 0.914 (95% CI: 0.872 to 0.955), (S3 Table). No statistically significant differences between the three AUCs were found. Dichotomous kappa (healthy and diseased: ABI < 0.9 and calcified) was 0.769, (Table 3 and Fig 4).

The best overall cut-off for oscillometric ABI, estimated by Youden index was = 0.96 (sensitivity 85%, specificity 92%), (Fig 5 and S9 Fig).

Discussion

The main aim of this study was to examine the accuracy of ABI measured by an automatic oscillometer to diagnose PAD. Oscillometric ABI showed an acceptable sensitivity (78.2%), excellent specificity (96%) and good diagnostic performance (DOR = 85) compared with Doppler ABI (non-invasive gold-standard) to diagnose PAD. Moreover, there was good diagnostic agreement between both methods. Thus, ABI measured by the oscillometric method, because of its simplicity and applicability, might be a useful tool for screening and diagnosis of PAD in Primary Care Settings.

A secondary aim was to analyze the influence of oscillometric measurement errors and calcified legs in diagnostic performance. Oscillometric measurement errors and calcified legs have already been reported but, to our knowledge, the present study is the first attempt to formally analyze its influence in diagnostic performance. It has been suggested that calcified legs [22] or an error in the oscillometric measurement [9, 23] should be interpreted as PAD equivalents. Most of calcified legs have PAD, and all of them could be considered at high CV risk. Thus, in our study, all but one of the 23 subjects in which it was not possible to measure ankle pressure (reported as oscillometric error) showed either low ABI or calcification. To detect PAD and considering oscillometric errors and calcified legs as PAD equivalents, specificity is

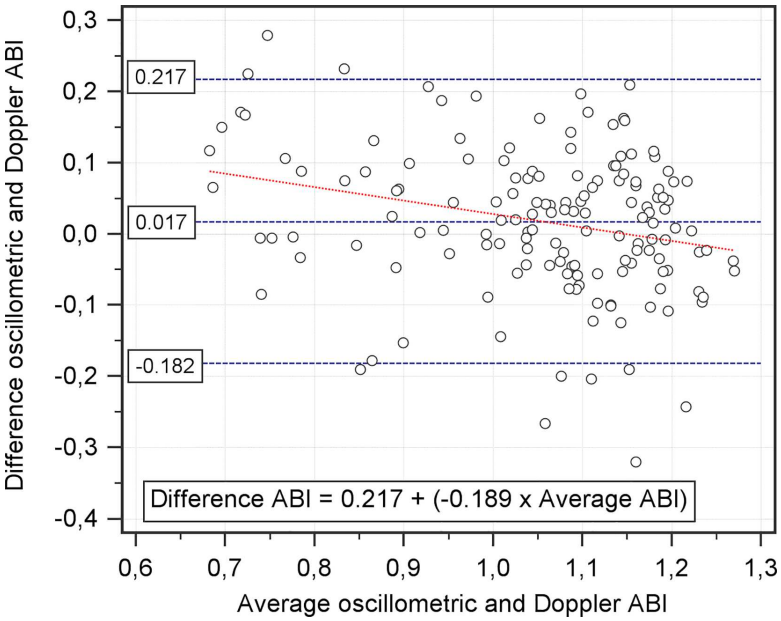


Fig 2. Bland and Altman plot of the oscillometric and Doppler ABI. The differences between both methods, oscillometric and Doppler, are plotted as a function of the average of the two methods (n = 151). The blue dashed lines show the mean difference with 95% CI. Red dashed line shows the linear regression.

doi:10.1371/journal.pone.0167408.g002

maintained while sensitivity rises from 66.7% to 78.2%, with a DOR value of 85. Besides, the concordance between Doppler and oscillometric method remains excellent (dichotomous kappa = 0.77). When excluding calcified legs in the analysis (n = 167), the method did show the best diagnostic performance (DOR = 89.27).

In our study, oscillometric ABI did not detect calcification (as ABI > 1.4) in any case, but reported an error message with a sensitivity of 77% and 100% specificity. Both oscillometric and Doppler ABI have important limitations in calcified patients. Thus, it would be interesting to compare oscillometry with toe-brachial index [24] or pulse volume recording (PVR)—two techniques that have proved to be reliable in non-compressible vessels—to know the role of oscillometry in such patients. However, both techniques might be unpractical outside vascular laboratories. In our study, probably due to a high prevalence of diabetes (43%), a high percentage of calcified legs was found, so the estimation of the influence of calcification in the analysis may be overestimated.

In addition to low ABI or calcification, there are other reasons that can explain the aforementioned oscillometric errors, such us arrhythmia, movement during measurement or inaccurate wrapping of cuff. In all these situations, the device displays different specific icons of error. Thus, in the presence of an oscillometric error along with any specific icons of error, it would be appropriate to confirm the results with the Doppler technique to avoid a false positive PAD diagnosis. This precaution also extends to those patients in whom low cardiac ejection function is suspected, as it is also a potential cause of measurement error.

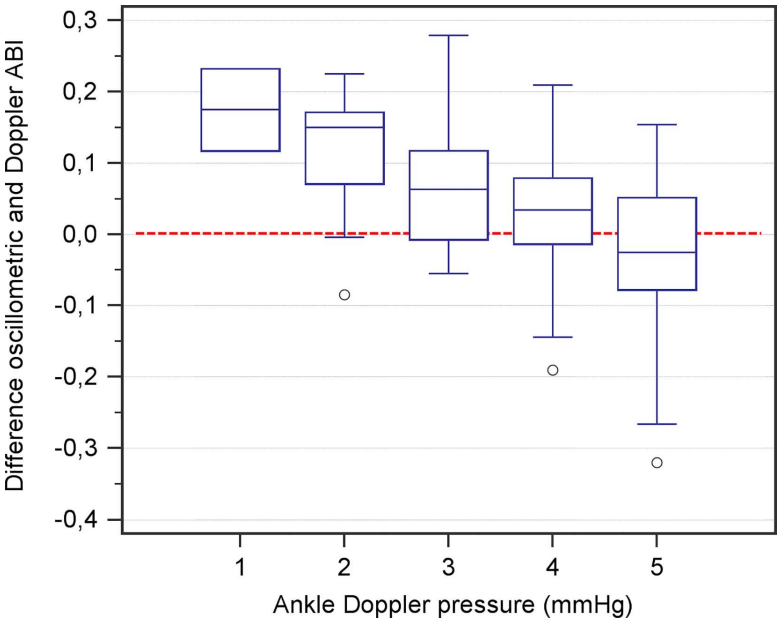


Fig 3. Box plots of the differences between methods in ABI according to ankle pressure. Differences between oscillometric and Doppler ABI values (Y axis) are plotted as a function of the ankle pressure in mmHg measured by Doppler (X axis). Measurements are divided in 5 groups according to ankle pressure (mmHg) in intervals of 20 mmHg: 1 (70–89 mmHg), 2 (90–109 mmHg), 3 (110–129 mmHg), 4 (130–149 mmHg) and 5 (> 150 mmHg).

doi:10.1371/journal.pone.0167408.g003

Usually, a diagnostic test is considered excellent when it exhibits a LR+ > 10 and LR−< 0.1 [25]. In the present study, a high specificity and LR+ > 10 (19.55) largely indicate the ability of the oscillometry to confirm the presence of PAD. By contrast, an only moderate sensitivity and LR−> 0.1 (0.23), indicate that the test has only a moderate ability to rule out the disease (when the test result is negative).

Consistent with other studies, the best overall cut-off for oscillometric ABI in the diagnosis of PAD was above 0.9 [9, 14, 26]. Using this cut-off and when considering the total population (including oscillometric errors and calcified legs), the diagnosis performance of the test might be considered acceptable (cut-off = 0.96, sensitivity 87%, specificity 91%). In a population aged 65 and over, in which the reported prevalence is 18% [1], the PPV and NPV would be 68% and 97%, respectively. Thus, in a real context of Primary Care practices, the clinical value of the test to rule out the disease would be even greater than their ability to confirm it, demonstrating the usefulness of oscillometric ABI in screening for PAD. In a scenario with a lower prevalence of PAD (i.e. people younger than 65 years), these capacity to rule out PAD would be even more remarkable, because NPV will increase with decreasing prevalence.

In general, agreement between oscillometric ABI and Doppler ABI was good (ICC = 0.769) and the test-retest reliability of oscillometric ABI was similar to Doppler ABI. In addition, the mean difference between oscillometric ABI and Doppler ABI (0.017 with limits of

agreement of ± 0.20), is similar to that reported in other validation studies of similar devices [11, 26–28].

Also consistent with other studies [28, 29], a major oscillometer drawback is that pressure difference between both methods in ankle varies significantly according to the pressure range, showing an inverse relationship in such a way that at pressures below 110 mmHg the oscillometer overestimated the pressure up to 25 mmHg, with a potential loss of sensitivity. This measurement bias preferably occurs in the diabetic population. However, this under or overestimation in ABI by the oscillometer technique especially happens at extreme values of ABI, thus does not affect the agreement on the area of discrimination (0.9). Therefore, our data support that oscillometry seems to be a valid technique to diagnosis PAD, but not its severity degree.

Another oscillometer drawback, also reported in other studies [8, 23, 26], is its lack of ability to measure low pressures in the ankle in comparison to Doppler. This was responsible for obtaining 23 measurement errors with oscillometric technique, which despite giving useful information either low ABI or calcification in such patients, would invalidate the use of this device to monitor the evolution of those with severe PAD.

Table 3. Diagnostic performance of oscillometric ABI in the detection of PAD compared with Doppler ABI.

Cut-off Oscillometric ABI	Sensitivity*	Specificity*	PPV*	NPV*	LR+*	LR−*	DOR	Accuracy
0.9								
Oscillometric errors and calcified legs excluded (n:151)	66.7	96.8	81.8	93	20.67	0.34	60.79	91.39
	(47.0–86.3)	(93.3–100)	(63.4–100)	(88.2–97.8)	(7.6–56.2)	(0.2–0.59)		
Calcified legs excluded (n:167)	78.6	96	86.8	93	19.64	0.22	89.27	91.62
	(65.0–92.2)	(92.2–99.8)	(74.8–98.9)	(88.2–97.8)	(8.2–47.0)	(0.12–0.40)		
Total sample (n:180)	78.2	96	89.6	90.9	19.55	0.23	85	90.56
	(66.4–90)	(92.2–99.8)	(79.9–99.3)	(85.6–96.2)	(8.2–46.7)	(0.14–0.38)		
1.0								
Oscillometric errors and calcified legs excluded (n:151)	85.2	88.7	62.2	96.5	7.54	0.17	44.35	88.08
	(69.9–100)	(82.7–94.7)	(45.2–79.1)	(92.7–100)	(4.5–12.7)	(0.07–0.41)		
Calcified legs excluded (n:167)	90.5	88	71.7	96.5	7.54	0.11	68.54	88.62
	(80.4–100)	(81.9–94.1)	(58.6–84.8)	(92.7–100)	(4.64–12.2)	(0.04–0.28)		
Total sample (n:180)	90.5	81.9	60.3	96.6	4.99	0.12	41.58	83.89
	(80.4–100)	(75.1–88.7)	(47.4–73.2)	(92.9–100)	(3.46–7.22)	(0.05–0.3)		
1.1								
Oscillometric errors and calcified legs excluded (n:151)	100	52.4	31.4	100	2.1	-	-	60.93
	(98.1–100)	(43.2–61.6)	(21–41.8)	(99.2–100)	(1.75–2.53)			
Calcified legs excluded (n:167)	100	52	41.2	100	2.08	-	-	64.07
	(98.8–100)	(42.8–61.2)	(31.1–51.2)	(99.2–100)	(1.74–2.5)			
Total sample (n:180)	100	47.8	36.8	100	1.92	-	-	60.00
	(98.8–100)	(39.1–56.5)	(27.5–46.1)	(99.2–100)	(1.63–2.25)			

ABI: ankle brachial index; DOR: Diagnostic Odds Ratio; LR−: Negative Likelihood Ratio; LR+: Positive Likelihood Ratio; NPV: Negative Predictive Value; PPV: Positive Predictive Value

*: 95% Confidence Intervals are included.

doi:10.1371/journal.pone.0167408.t003

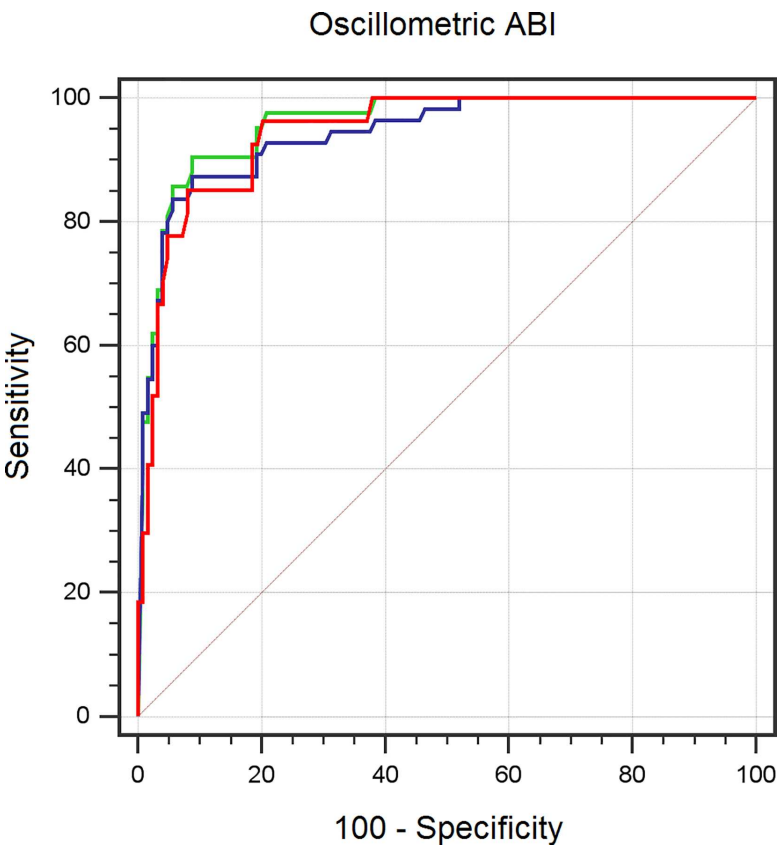


Fig 4. ROC curve for determining PAD by oscillometric ABI compared with Doppler. Blue line: total sample, n = 180. Green line: calcified legs are excluded; oscillometric measurement errors are included, n = 167. Red line: oscillometric measurement errors and calcified legs are excluded, n = 151. The areas under the curve were 0.914, 0.958 and 0.944 respectively, showing the DeLong´s test no statistically significant differences between them.

doi:10.1371/journal.pone.0167408.g004

Despite these limitations, oscillometric ankle-brachial index might be a useful tool to screen and diagnose PAD. Our results suggest a mismatch between traditional results and those considering oscillometric errors and calcified legs. At least from a CV risk prevention perspective, this could be important, because traditional oscillometric sensitivity and specificity may have been undervalued to detect high CV risk patients.

Study limitations

This study has some limitations that must be taken into account. Firstly, in this study we used Doppler ABI as reference standard. Although it is considered the non-invasive gold-standard, it has some limitations, especially in non-expert hands [10]. Ideally, oscillometric ABI should

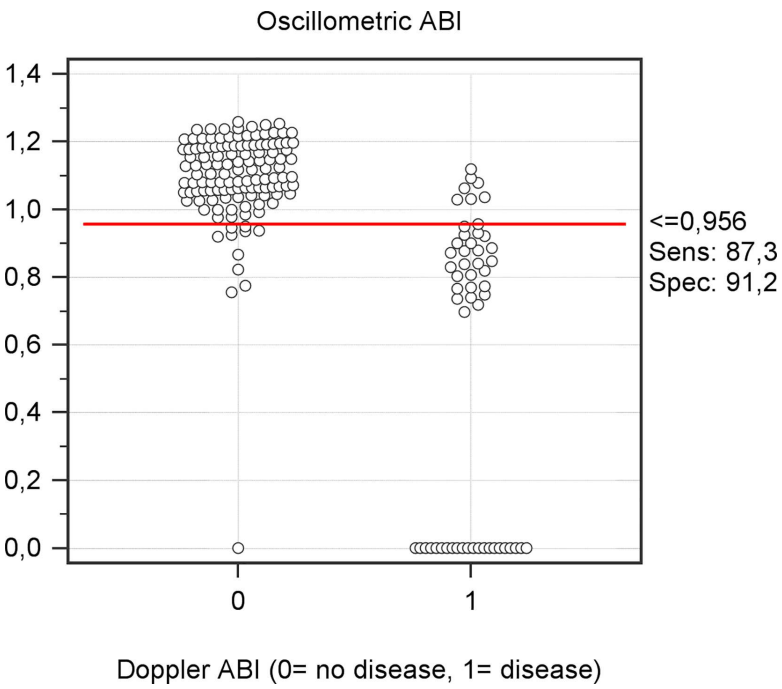


Fig 5. Interactive dot diagram of oscillometer and Doppler ABI. It depicts how the best cut-off (0.956) classifies oscillometric measurements regarding Doppler ABI as well as measurement errors. There were 23 oscillometric measurement errors, of those, only one had a normal ABI.

doi:10.1371/journal.pone.0167408.g005

be compared with digital subtraction angiography, but such an invasive technique in a population without very high CV risk profile or revascularization expectations could be ethically unjustifiable. Secondly, our design with a unique examiner and a randomized order of measurement let us mitigate the initial effect of stress in both techniques equally, as well as eliminate inter-observer variability. However, due to the presence of a unique examiner, it was not possible to blind the measurements between oscillometric and Doppler technique. As the oscillometric technique is a fully automatic technique, a bias is only permissible—diagnostic review bias—when the oscillometric technique was performed prior to Doppler. Despite that, the analysis of the mean values of Doppler ABI, differences between techniques and likelihood ratios showed no statistically significant differences between both groups according to the order of measurement. Thirdly, although less variability has been reported with multiple measurements, in this study only one Doppler measurement was performed in each artery; in the right arm, however, two measurements were made to mitigate the effect of initial stress. Fourthly, we used an oscillometric device which has not been designed for neither ABI measurement nor blood pressure measurement in the lower limb; however, some meta-analysis [12, 30] have provided evidence supporting that simultaneous measurements with regular oscillometers might achieve enough accuracy in the measurement of arm and ankle blood pressures.

Supporting Information

S1 Chart. STARD checklist of the study.
(DOCX)

S1 Fig. Normal probability plot. Distribution of the differences between oscillometric and Doppler ankle-brachial index readings.
(TIF)

S2 Fig. Scatter plot of oscillometric and Doppler ABI. The solid line shows the best regression line with 95% confidence interval, n = 151.
(TIF)

S3 Fig. Bland and Altman plot testing for reliability in Doppler. Ten subjects (20 legs) were examined twice with Doppler to calculate ABI. The differences between the first and the second measurements are plotted as a function of the average of the two measurements (n = 20). The solid line shows the mean difference with 95% confidence intervals.
(TIF)

S4 Fig. Bland and Altman plot testing for reliability in oscillometer. Ten subjects (20 legs) were examined twice with oscillometer to calculate ABI. The differences between first and second measurements are plotted as a function of the average of the two measurements (n = 20). The solid line shows the mean difference with 95% confidence intervals.
(TIF)

S5 Fig. Scatter plot of oscillometer vs Doppler pressures in the arm. The solid line shows the best regression line with 95% confidence interval. The equation shows the oscillometer pressure as a function of Doppler pressure.
(TIF)

S6 Fig. Scatter plot of oscillometer vs Doppler pressures in the ankle. The solid line shows the best regression line with 95% confidence interval. The equation shows the oscillometer pressure as a function of Doppler pressure.
(TIF)

S7 Fig. Bland and Altman plot of oscillometer versus Doppler pressures in the arm. The differences between methods are plotted as a function of the average of the two methods. The solid line shows the mean difference with 95% confidence intervals.
(TIF)

S8 Fig. Bland and Altman plot of oscillometer versus Doppler pressures in the ankle. The differences between methods are plotted as a function of the average of the two methods. The solid line shows the mean difference with 95% confidence intervals.
(TIF)

S9 Fig. Best cut-off determination for maximizing both the sensitivity and the specificity. The best oscillometric cut-off was 0.956, with 87.3% of sensitivity and 91.2% or specificity.
(TIF)

S1 Table. 2x2 Table of reference standard (Doppler) and index test (oscillometer) in ABI determination, excluding oscillometric errors and calcified legs. Each leg is analyzed separately, thus making each leg an independent observation.
(PDF)

S2 Table. 2x2 Table of reference standard (Doppler) and index test (oscillometer) in ABI determination, excluding calcified legs and considering oscillometric errors as PAD equivalents. Each leg is analyzed separately, thus making each leg an independent observation.
(PDF)

S3 Table. 2x2 Table of reference standard (Doppler) and index test (oscillometer) in ABI determination, including calcified legs and oscillometric errors as PAD equivalents. Each leg is analyzed separately, thus making each leg an independent observation.
(PDF)

Acknowledgments

We thank the Vascular Surgery Service of Virgen de la Luz Hospital for providing scientific support and help in the recruitment of patients. We thank the Primary Care Centres of Tragacete (Cuenca, Spain) for helping in the recruitment of patients.

Author Contributions

Conceptualization: AHA BNP VMV.

Data curation: AHA.

Formal analysis: AHA ICR CAB.

Investigation: AHA.

Methodology: AHA BNP VMV.

Resources: VMV BNP.

Supervision:BNP VMV.

Writing – original draft: AHA ICR CAB MGM.

Writing – review & editing: BNP VMV.

References

1. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. Atherosclerosis. 2004; 172:95–105. PMID: 14709362
2. Alzamora MT, Fores R, Pera G, Toran P, Heras A, Sorribes M, et al. Ankle-brachial index and the incidence of cardiovascular events in the Mediterranean low cardiovascular risk population ARTPER cohort. BMC Cardiovasc Disord. 2013; 13:119. doi: 10.1186/1471-2261-13-119 PMID: 24341531
3. Fores Raurell R, Alzamora Sas MT, Baena Diez JM, Pera Blanco G, Toran Monserrat P, Ingla Mas J. [Underdiagnosis of peripheral arterial disease in the Spanish population. ARTPER study]. Med Clin (Barc). 2010; 135:306–9.
4. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011; 32:2851–906. doi: 10.1093/eurheartj/ehr211 PMID: 21873417
5. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2012; 126:2890–909. doi: 10.1161/CIR.0b013e318276fbcb PMID: 23159553
6. Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. Atherosclerosis. 189. Ireland2006. p. 61–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.011 PMID: 16620828

7. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, et al. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. Can J Cardiol. 2013; 29(4):492–8. doi: 10.1016/j.cjca.2012.06.014 PMID: 22926041
8. Diehm N, Dick F, Czuprin C, Lawall H, Baumgartner I, Diehm C. Oscillometric measurement of ankle-brachial index in patients with suspected peripheral disease: comparison with Doppler method. Swiss Med Wkly. 2009; 139:357–63. PMID: 19562530
9. Kollias A, Xilomenos A, Protogerou A, Dimakakos E, Stergiou GS. Automated determination of the ankle-brachial index using an oscillometric blood pressure monitor: validation vs. Doppler measurement and cardiovascular risk factor profile. Hypertens Res. 2011; 34:825–30. doi: 10.1038/hr.2011.53 PMID: 21593742
10. Vega J, Romaní S, Garcipérez FJ, Vicente L, Pacheco N, Zamorano J, et al. Peripheral arterial disease: Efficacy of the oscillometric method. Revista Espanola de Cardiologia. 2011; 64:619–21. doi: 10.1016/j.recesp.2010.10.019 PMID: 21435772
11. Beckman JA, Higgins CO, Gerhard-Herman M. Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index provides accuracy necessary for office practice. Hypertension. 2006; 47:35–8. doi: 10.1161/01.HYP.0000196686.85286.9c PMID: 16344373
12. Verberk WJ, Kollias A, Stergiou GS. Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index: a systematic review and meta-analysis. Hypertens Res. 2012; 35:883–91. doi: 10.1038/hr.2012.83 PMID: 22739420
13. Vinyoles E, Pujol E, Casermeiro J, de Prado C, Jabalera S, Salido V. [Ankle-brachial index to detect peripheral arterial disease: concordance and validation study between Doppler and an oscillometric device]. Med Clin (Barc). 2007; 128:92–4.
14. Takahashi I, Furukawa K, Ohishi W, Takahashi T, Matsumoto M, Fujiwara S. Comparison between oscillometric- and Doppler-ABI in elderly individuals. Vasc Health Risk Manag. 2013; 9:89–94. doi: 10.2147/VHRM.S39785 PMID: 23493262
15. Hamel JF, Foucaud D, Fanello S. Comparison of the automated oscillometric method with the gold-standard Doppler ultrasound method to access the ankle-brachial pressure index. Angiology. 2010; 61:487–91. doi: 10.1177/0003319709360522 PMID: 20211935
16. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Group. Croat Med J. 2003; 44:639–50. PMID: 14515429
17. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. J Clin Epidemiol. 1992; 45:1101–9. PMID: 1474406
18. Simel DL, Samsa GP, Matchar DB. Likelihood ratios with confidence: sample size estimation for diagnostic test studies. J Clin Epidemiol. 1991; 44(8):763–70. PMID: 1941027
19. Topouchian J, Agnoletti D, Blacher J, Youssef A, Ibanez I, Khabouth J, et al. Validation of four automatic devices for self-measurement of blood pressure according to the international protocol of the European Society of Hypertension. Vasc Health Risk Manag. 7. New Zealand2011. p. 709–17. doi: 10.2147/VHRM.S27193 PMID: 22174581
20. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet. 1. England1986. p. 307–10.
21. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics. 1988; 44:837–45. PMID: 3203132
22. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. J Vasc Surg. 48. United States2008. p. 1197–203. doi: 10.1016/j.jvs.2008.06.005 PMID: 18692981
23. Gomez-Huelgas R, Martinez-Gonzalez J, de Albornoz MC, Pena-Jimenez D, Sobrino-Diaz B, Bernal-Lopez MR. Automated ankle-brachial pressure index measurement by clinical staff for peripheral arterial disease diagnosis in nondiabetic and diabetic patients: response to clairotte et Al. Diabetes Care. 33. United States2010. p. e41; author reply e2. doi: 10.2337/dc09-2059 PMID: 20190289
24. Brooks B, Dean R, Patel S, Wu B, Molyneaux L, Yue DK. TBI or not TBI: that is the question. Is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patients? Diabet Med. 2001; 18(7):528–32. PMID: 11553180
25. Simundic AM. [Diagnostic accuracy]. Acta Med Croatica. 2006; 60 Suppl 1:93–111.
26. Clairotte C, Retout S, Potier L, Roussel R, Escoubet B. Automated ankle-brachial pressure index measurement by clinical staff for peripheral arterial disease diagnosis in nondiabetic and diabetic patients. Diabetes Care. 2009; 32:1231–6. doi: 10.2337/dc08-2230 PMID: 19366974

27. Rodriguez-Roca GC, Villarin-Castro A, Carrasco-Flores J, Artigao-Rodenas LM, Carbayo-Herencia JA, Escobar-Cervantes C, et al. Concordance between automated oscillometric measurement of ankle-brachial index and traditional measurement by eco-Doppler in patients without peripheral artery disease. Blood Press. 2014; 23:270–5. doi: 10.3109/08037051.2013.876796 PMID: 24646328

28. Wohlfahrt P, Ingrischová M, Krajčoviechová A, Palouš D, Dolejšová M, Seidlerová J, et al. A novel oscillometric device for peripheral arterial disease screening in everyday practice. The Czech-post MONICA study. International Angiology. 2011; 30:256–61. PMID: 21617609

29. Korno M, Eldrup N, Sillesen H. Comparison of ankle-brachial index measured by an automated oscillometric apparatus with that by standard Doppler technique in vascular patients. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009; 38:610–5. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.07.004 PMID: 19751982

30. Verberk WJ, Kessels AG, Thien T. Blood pressure measurement method and inter-arm differences: a meta-analysis. Am J Hypertens. 2011; 24(11):1201–8. doi: 10.1038/ajh.2011.125 PMID: 21776035

4.2. Manuscrito 2

Título:
The accuracy of an oscillometric ankle-brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis

Tipo:
Revisión sistemática y metaanálisis

Autores:
Ángel Herráiz-Adillo, Iván Cavero-Redondo, Celia Álvarez-Bueno, Vicente Martínez-Vizcaíno, Diana P Pozuelo-Carrascosa, Blanca Notario-Pacheco

Publicado en:
International Journal of Clinical Practice

Fecha de aceptación:
30 de Julio 2017

Received: 31 March 2017 | Accepted: 30 July 2017

DOI: 10.1111/ijcp.12994

META-ANALYSIS

WILEY THE INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE

The accuracy of an oscillometric ankle-brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis

Ángel Herráiz-Adillo[1] | Iván Cavero-Redondo[2] | Celia Álvarez-Bueno[2] | Vicente Martínez-Vizcaíno[2,3] | Diana P. Pozuelo-Carrascosa[2] | Blanca Notario-Pacheco[2]

[1]Department of Primary Care, Health Service of Castilla-La Mancha (SESCAM), Tragacete, Spain

[2]Universidad de Castilla-La Mancha, Health and Social Research Center, Cuenca, Spain

[3]Universidad Autónoma de Chile, Facultad de Ciencias de la Salud, Talca, Chile

Correspondence
Iván Cavero-Redondo, Universidad de Castilla-La Mancha, Health and Social Research Center, Cuenca, Spain.
Email: ivan.cavero@uclm.es

Summary

Introduction: Peripheral arterial disease (PAD) remains underdiagnosed and undertreated, partly because of limitations in the Doppler ankle-brachial index (ABI), the non-invasive gold standard.

Objective: This systematic review and meta-analysis aims to compare the diagnostic accuracy of the oscillometric ABI and the Doppler ABI, and to examine the influence of two approaches to analysis: legs vs subjects and inclusion of oscillometric errors as PAD equivalents vs exclusion.

Methods: Systematic searches in EMBASE, MEDLINE, Web of Science and the Cochrane Library databases were performed, from inception to February 2017. Random-effects models were computed with the Moses-Littenberg constant. Hierarchical summary receiver operating characteristic curves (HSROC) were used to summarise the overall test performance.

Results: Twenty studies (1263 subjects and 3695 legs) were included in the meta-analysis. The pooled diagnostic odds ratio (dOR) for the oscillometric ABI was 32.49 (95% CI: 19.6-53.8), with 65% sensitivity (95% CI: 57-74) and 96% specificity (95%CI: 93-99). In the subgroup analysis, the "per subjects" group showed a better performance than the "per legs" group (dOR 36.44 vs 29.03). Similarly, an analysis considering oscillometric errors as PAD equivalents improved diagnostic performance (dOR 31.48 vs 28.29). The time needed for the oscillometric ABI was significantly shorter than that required for the Doppler ABI (5.90 vs 10.06 minutes, respectively).

Conclusions and relevance: The oscillometric ABI showed an acceptable diagnostic accuracy and feasibility, potentially making it a useful tool for PAD diagnosis. We recommend considering oscillometric errors as PAD equivalents, and a "per subject" instead of a "per leg" approach, in order to improve sensitivity. Borderline oscillometric ABI values in diabetic population should raise concern of PAD.

1 | INTRODUCTION

Peripheral arterial disease (PAD) is an age-dependent manifestation of atherosclerosis, which is highly prevalent in Western countries. Uncommon before the age of 50, its rates increase to about 20% by the age of 80.[1] Moreover, PAD has proved to be an independent risk factor for coronary artery and cerebrovascular disease, and all-cause mortality.[2]

However, this condition remains both underdiagnosed and undertreated, with no consensus regarding on whom and when screening

 © 2017 John Wiley & Sons Ltd

should be performed.[3-5] Underdiagnosis can be attributed to the fact that only one out of three patients suffering from PAD are symptomatic,[6] and because invasive catheter digital subtraction angiography, which is considered the gold standard for PAD diagnosis, is an invasive test that requires both iodinated contrast and ionising radiation. Nevertheless, patients with PAD but without claudication are also at increased risk of cardiovascular disease and mortality.[7]

Thus, in an attempt to overcome angiography limitations, the Doppler ankle-brachial index (ABI), because of its simplicity and availability, is considered the non-invasive gold standard for PAD. However, there is a lack of standardisation in ABI measurements. While the American Heart Association suggests using the higher Doppler value between posterior tibial or dorsalis pedis arteries, others recommend the lower value in an attempt to improve sensitivity in PAD diagnosis[8,9] and cardiovascular risk prediction.[10] In addition, although PAD is classically defined as an ABI ≤0.9, the ideal cut-off may be influenced by clinical setting variables such as population characteristics or disease prevalence.[11]

ABI measured by oscillometry is a simple, reproducible and automatic method that is becoming popular, since it surpasses the limitations of the Doppler with regards to equipment, training and time constraints. Both the oscillometric and the Doppler ABI techniques are not fully standardised, in such a way that several procedures have been suggested: simultaneous vs sequential and unique vs multiple measurements. In addition, studies comparing the oscillometric ABI with the Doppler ABI differ in whether they consider calcified members and oscillometric errors as PAD equivalents or not. Moreover, two units of analysis are equally used yielding potentially different results: those analysing legs as independent measurements and those analysing subjects (defining as PAD subjects those with one or two pathological legs).

A previous meta-analysis reported that the oscillometric ABI is a reliable and practical alternative to the conventional Doppler ABI, with 69% sensitivity and 96% specificity.[12] However, although it has been reported that some statistical methods for meta-analyses of diagnostic accuracy might result in misleading summary estimates of sensitivity and specificity, no previous study has comprehensively reviewed and compared the accuracy of both the oscillometric and the Doppler method using Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic (HSROC), which is currently considered the most rigorous multivariate meta-analysis approach.[13]

Thus, the present study aims to identify and evaluate evidence regarding the diagnostic performance of the oscillometric ABI to detect PAD as compared with the Doppler ABI using HSROC meta-analysis procedures, and to examine the influence of two strategies of analysis: (i) subjects vs legs, and (ii) oscillometric errors analysed as PAD equivalents vs exclusion of oscillometric errors.

Review criteria

- Systematic searches in EMBASE, MEDLINE, Web of Science and the Cochrane Library databases were performed through predefined search criteria. Studies reporting a 2 × 2 contingency table comparing Doppler ABI (reference test) and oscillometric ABI (index test) were included.

Message for the clinic

- The oscillometric ankle-brachial index (ABI) has proven good diagnostic performance and excellent feasibility; thus, it might be a useful tool for diagnosing peripheral arterial disease (PAD).
- To detect individuals at high cardiovascular risk, we suggest considering oscillometric errors as PAD equivalents and a "per subject" instead of a "per leg" approach as the unit of analysis.
- Borderline oscillometric ABI values in diabetic population should raise concern of PAD.

2 | METHODS

2.1 | Protocol and registration

The protocol of this study was included in PROSPERO as "The accuracy of oscillometric ankle-brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. The influence of two units of analysis and oscillometric errors: a systematic review and meta-analysis" with the registration number: CRD42016051120.

2.2 | Literature search

We systematically searched MEDLINE (via PubMed), EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic Reviews and the Web of Science databases from their inception to February 2017. The search strategy comprises three comprehensive search terms combined with Boolean operators: ("ankle brachial index" OR "ankle brachial indices" OR "ankle-brachial" OR "ankle-arm") AND (oscillomet* OR automat*) AND (usefulness OR accuracy OR sensitivity OR specificity OR comparison OR diagnosis OR diagnostic). The literature search was complemented by reviewing citations of the articles considered eligible for the systematic review. These steps were performed independently by two reviewers (AH and CA) and disagreements were solved by consensus or involving a third researcher (IC).

2.3 | Selection criteria

We aimed to identify original articles analysing the diagnostic performance of the oscillometric ABI (index test) compared with the Doppler ABI (reference standard) used to diagnose PAD. The following inclusion criteria were used: (i) study participants: individuals aged ≥18 years; (ii) the oscillometric ABI as the index test; (iii) the handheld continuous wave Doppler ABI as the reference standard test; (iv) outcome: PAD diagnosis; and (v) study design: cross-sectional and comparative studies with either prospective or retrospective data

collection. The exclusion criteria were: (i) insufficient data to calculate diagnostic odds ratio (dOR); (ii) studies conducted only on patients diagnosed with PAD; and (iii) studies written in a language other than English or Spanish. When the same study reported ABI measurements using two different oscillometers[14] or observers,[15] those maximising dOR were chosen for the meta-analysis. Studies in which a double analysis was possible,[16,17] "per subjects" and "per legs" analysis, an analysis "per legs" was computed for the global meta-analysis because it yielded narrower confident intervals.

2.4 | Data extraction and quality assessment

After analysing original reports, the following data were extracted: (i) author identification, (ii) year of publication, (iii) Doppler ABI calculation, (iv) oscillometric ABI calculation, (v) oscillometric device, (vi) Doppler probe, (vii) average time to perform the Doppler ABI and the oscillometric ABI techniques, (viii) setting, (ix) age, gender and number of participants, (x) prevalence of diabetes mellitus, (xi) prevalence of PAD, (xii) whether or not calcified limbs and oscillometric errors were excluded from analysis, (xiii) unit of analysis (subjects vs legs), (xiv) parameters summarising the accuracy of the test: cut-off, area under the curve (AUC), and a 2 × 2 contingency table (true positives, true negatives, false positives and false negatives) to calculate dOR, sensitivity and specificity. When necessary, we directly contacted the authors for additional data. Studies from which it was not possible to collect a 2 × 2 contingency table were excluded from the meta-analysis.

Quality assessment of studies was performed using the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 tool (QUADAS-2) to evaluate four domains in each study: (i) patient selection, (ii) index test, (iii) reference standard and (iv) flow of patients and timing of the tests. All four domains were evaluated regarding the risk of bias and the first three domains were also evaluated in terms of concerns regarding the applicability of results.[18]

Two investigators (AH and CA) assessed each study's methodological quality independently and disagreements were resolved by consensus or with a third investigator (IC).

2.5 | Statistical analysis and data synthesis

This study is reported according to the PRISMA statement[19] and it fulfils the Cochrane Collaboration Handbook recommendations.[20]

The dOR, sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (PLR) and negative likelihood ratio (NLR), as well as their corresponding 95% confidence intervals (CIs), were calculated globally and by subgroups. A continuity correction was made by adding 0.5 to all cell counts of the 2 × 2 tables to avoid indeterminate values of dOR, PLR and NLR.[21] PLR and NLR were directly meta-analysed after excluding a significant threshold effect, which was studied through correlation between sensitivity and specificity, and a "shoulder-like" appearance of the HSROC curve.[22]

The dOR is a measure of the effectiveness of a diagnostic test that combines sensitivity and specificity into a single number, which could take values from 0 to infinity.[23] A value of 1 indicates null diagnostic ability of the test, while higher values represent better discriminatory test performance. Moses' constant of linear model was used to compute the dOR. This approach is based on the regression line using the logit of the dOR of each study as a dependent variable and an expression of the positivity threshold of the study as an independent variable.[24]

HSROC curves were used to summarise the overall test performance. They were also used to evaluate the magnitude of heterogeneity, in such a way that wider prediction regions suggest larger heterogeneity.[25,26] Additionally, the I^2 statistic was used to evaluate heterogeneity across studies, with values of <25%, 25%-50% and >50% corresponding to small, medium and large heterogeneity, respectively.[27] Because of large heterogeneity in most cases, dOR estimates were pooled using a random-effects model with the Der Simonian and Laird method.

Subgroup analyses were conducted according to factors potentially causing heterogeneity, such as unit of analysis ("per subjects" vs "per legs"), oscillometric error consideration (inclusion vs exclusion) and the nature of the populations (Primary care, intermediate cardiovascular risk clinics and Vascular services). The "per legs" analysis considered each leg as an independent unit of analysis for comparing the oscillometric and the Doppler measurements. Conversely, in the "per subjects" analysis, individuals rather than legs were the unit of analysis, considering as PAD subjects those with at least one leg with an ABI ≤0.9. In the subgroup analysis, oscillometric errors are defined as the incapacity of the oscillometer to report a value of ankle blood pressure. When oscillometric errors were included into the analysis, they were considered as PAD equivalents.

Random-effects univariate and multivariate meta-regressions were used to separately evaluate the effects of potential covariates in dOR, sensitivity and specificity: (i) unit of analysis (subjects vs legs); (ii) oscillometric errors (inclusion vs exclusion); (iii) calcified legs (inclusion vs exclusion); (iv) timing of oscillometric measurements (simultaneous vs sequential); (v) validation of oscillometric devices (yes vs no); (vi) oscillometric devices specifically designed for ABI (yes vs no); (vii) standard oscillometric and Doppler calculation (yes vs no); (viii) Doppler test blinded to the oscillometric test results (yes vs no); (ix) population recruitment (consecutive vs not) and (x) patients' characteristics: age, gender, sample size, prevalence of diabetes and prevalence of PAD.

Sensitivity analyses were conducted by removing studies one by one in order to assess the robustness of the summary estimates and to detect whether any particular study accounted for a large proportion of heterogeneity.

Finally, publication bias was assessed using both Deeks' statistical test and a funnel plot.[28] Publication bias is suspected when a non-vertical line for the slope of the coefficient is present ($P < .10$), thus proving asymmetry.

Statistical analyses were performed using StataSE software, version 14 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

3 | RESULTS

3.1 | Baseline characteristics

The search retrieved a total of 472 articles, of which 209 were duplicates. After screening the titles and abstracts of the remaining 263 studies, 155 were excluded on the basis of the previously described criteria, leaving 108 full-text articles to be reviewed. Of those, 77 were excluded, leaving 31 articles for qualitative synthesis and 20 for the final meta-analysis, shown in Figure 1.[19]

The 31 studies comprising this review included 5527 participants: 11 studies (n = 1760) used "per subjects" analysis, 11 studies (n = 1947) used "per legs" analysis and 11 studies (n = 2125) did not clearly describe the strategy of analysis, shown in Table 1. After exclusions, 1538 subjects (11 studies) and 3695 legs (11 studies) were analysed. Reasons for such exclusions were: (i) limb calcification,[16,17,29-34] (ii) oscillometric errors[14,31,33,35-39] and (iii) not all participants had their limbs measured using both the oscillometric and the Doppler.[40] In two studies,[16,17] a double analysis ("per subjects" and "per legs") was performed.

The studies were conducted in 18 countries, with participants ranging in age from 46.9 to 79.6 years. The prevalence of PAD across studies considering subjects (one or two pathological legs) and legs varied from 8.9% to 41.8% and from 1.1% to 56.7%, respectively. Studies which used "per legs" analyses as compared with those using "per subjects" analyses involved younger participants (60.5 vs 64.5 years old), more women (49.1% vs 38%), less prevalence of diabetes (29.8% vs 37.9%), less cardiovascular events (16.5% vs 24.4%), similar mean oscillometric ABI (1.063 vs 1.062) and higher mean Doppler ABI (1.101 vs 1.038).

3.2 | Study quality

Quality assessment of the included studies was performed using the QUADAS-2 tool. Most studies had bias in patient selection (domain 1) and in the reference test (domain 3), see Figure S1. Considering patient selection, six studies (30%) had exclusions that were a potential risk of bias (PAD subjects)[15,29,33,35,40,41] and in two studies (10%),[15,17] there was concern about a case–control design. In eight studies (40%), the reference standard did not fulfil the standard ABI calculation[16,32,35,38-40,42,43] and in four studies (20%),[16,31,39,41] the Doppler test was not blinded from the oscillometric test results. One study (5%)[40] had partial verification bias.

Table S1 provides detailed data on the QUADAS-2 assessment of the studies and the rules used to score each domain.

3.3 | Meta-analysis

Figure 2 depicts the dOR forest plot of the included studies. Heterogeneity across studies comparing oscillometric and Doppler ABI measurements was high in dOR (I^2 = 75.6%), moderate in sensitivity (I^2 = 46.1%) and absent in specificity (I^2 = 0.0%). The pooled estimates for the diagnosis of PAD were 32.49 for dOR, 65% for sensitivity, 96% for specificity, 15.33 for PLR and 0.30 for NLR. Table 2

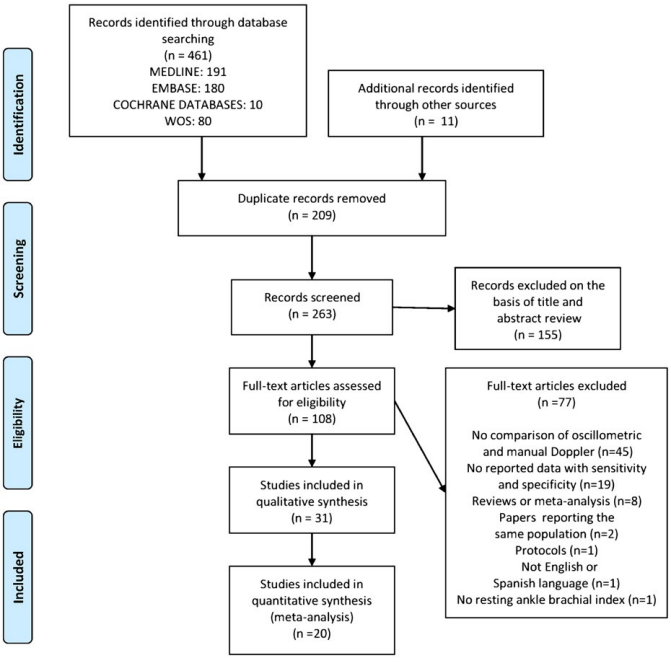


FIGURE 1 Literature search PRISMA flow diagram

TABLE 1 Characteristics of the populations, devices and accuracy outcomes of the studies included in the meta-analysis that conducted: "per subjects" (not legs) analysis, "per legs" (not subjects) analysis and with not well defined unit of analysis

Reference	Study population	n	Age (years)	Gender (% men)	PAD prevalence	Doppler ABI	Oscillometric ABI	Oscillometric device	Sensitivity (%)	Specificity (%)	dOR	AUC
"Per subjects" analysis[d]												
Benchimol[29]	Cardiology consultants	219[a] 212[b]	55.0	62	29.7	↑DPA or PTA/↑BA	Ankle/↑BA	OMRON M4[g]	76	95	52.1	
Benchimol[40]	Preventive medicine consultants	354[a] 196[b]	50.5	74	13.3	PTA/↑BA	Ankle/↑BA[j]	OMRON HM 722[g]	92	98	362.6	
Ena[31]	Diabetic patients from Internal Medicine office	110[a] 93[b]	71.0	65	32.3	↑DPA or PTA/↑BA	Ankle/↑BA[j]	OMRON M6[g]	67	87	12.7	0.870
Novo-García[16]	Primary care subjects with type 2 diabetics	215[a] 193[b]	69.5	56	19.7	DPA or PTA/BA same side	Ankle/BA same side	OMRON M6[g]	37	92	6.8	0.764
Arévalo-Manso[41]	Ictus or transient isquemic attack subjects	30[a]	67.8	66	26.7	↑DPA or PTA/↑BA	Ankle (PTA)/↑BA	OMRON HEM-907[g]	100	100	765.0	1.000
Nelson[39]	High cardiovascular risk patients	250[a] 242[b]	71.2	69	21.5	DPA or PTA/↑BA AUSC	NR	OMRON HEM-907[g]	62	92	16.8	0.870
Takahashi[32]	Atomic bomb survivors	115[a] 113[b]	72.3	41	8.8	PTA/R BA	Ankle/↑BA[i]	OMRON VP2000[f, g]	50	100	207.0	
Umuerri[42]	Hypertension clinic consultants	153[a]	57.5	67	41.8	Louder DPA or PTA/↑BA	Ankle/↑BA	OMRON M3[g]	61	90	13.1	0.787
Forés, 2014[14]	Primary care subjects	88[a]	72.7	48	13.6	NR	Ankle/↑BA[j]	OMRON M6[g]	33	97	15.8	
Forés, 2014	Primary care subjects	88[a]	72.7	48	13.6	NR	Ankle/↑BA[i]	Microlife Watch BP Office[f,g]	8	97	3.9	
Špan, 2016[33]	General practitioner's office	136[a]	68.2	NR	10.3	↑DPA or PTA/↑BA	NR[i]	MESI ABPI MD[f,h]	57	99	105.9	
Herráiz-Adillo, 2016[17]	Primary care and vascular consultants	90[a] 82[b]	70.4	56	30.5	↑DPA or PTA/↑BA	Ankle/↑BA[i]	OMRON M3[g]	84	100	549.4	0.970
"Per legs" analysis[e]												
Beckman, 2006[30]	Vascular clinic consultants	201[a] 345[c]	66.0	47	27.8	↑DPA or PTA/↑BA	Ankle/↑BA[j]	CasMed740[h]	R: 73 L: 88	R: 95 L: 85	32.9	
Vinyoles[35]	Hypertensive primary care subjects	100[a] 157[c]	66.4	39	11.5	PTA or DPA if PTA undetected/↑BA	Ankle/↑BA	OMRON HEM 705CP[g]	R: 37 L: 20	R: 93 L: 97	7.2	

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Reference	Study population	n	Age (years)	Gender (% men)	PAD prevalence	Doppler ABI	Oscillometric ABI	Oscillometric device	Sensitivity (%)	Specificity (%)	dOR	AUC
MacDougall[36]	Vascular clinic consultants	57[a] 62[c]	65.0	84	32.3	↑DPA or PTA/average (L+R) BA or ↑BA	Mid-calf/average (L+R) BA	OMRON HEM 711C[g]	71	89	19.1	
Aboyans[15]	Vascular clinic consultants	54[a] 108[c]	58.2	52	23.1	↑DPA or PTA/average (L+R) BA or ↑BA	Ankle/average (L+R) BA[j]	Spengler ProM[g]	76	96	69.0	
Korno[34]	Vascular clinic consultants	61[a] 120[c]	67.0	NR	56.7	↑DPA or PTA/↑BA same side	Ankle/↑BA[j]	CasMed 740[h]	71	92	27.4	0.920
Wohlfahrt[44]	General population	839[a] 1678[c]	54.3	47	1.1	↑DPA or PTA/R BA	NR[i]	Boso ABI system 100[f,h]	78	98	147.5	
Kollias[37]	Cardiovascular clinic consultants	93[a] 183[c]	62.5	62	13.1	↑DPA or PTA/↑BA	NR[i]	Microlife Watch BP Office[f,g]	83	97	128.0	0.981
Rosenbaum[43]	Cardiovascular risk factors (≥2)	157[a] 314[c]	59.1	51	17.8	OSC ↓DPA or PTA/OSC R BA	Ankle/↑BA[i]	SCVL[f,g]	57	89	10.3	
Novo-García[16]	Type 2 diabetics	215[a] 403[c]	69.5	56	14.4	DPA or PTA/BA same side	Ankle/BA same side	OMRON M6[g]	24	94	4.9	0.724
Sinski[38]	Coronary artery disease patients	80[a] 158[c]	70.1	66	35.4	PTA/↑ BA	NR[i]	Microlife Watch BP Office[f,g]	46	98	34.9	
Herráiz-Adillo[17]	Primary care and vascular consultants	90[a] 167[c]	70.4	56	25.1	↑DPA or PTA/↑ BA	Ankle/↑BA[i]	OMRON M3[g]	79	96	77.3	0.958
Not well defined unit of analysis												
Di Yacovo[51]	Internal medicine department	145	70.0	47	NR	NR	NR	NR	66	87	13.0	
Fröhlich[52]	Outpatient clinic	100	NR	NR	40.0	NR	NR	Angio Experience[h]	56	92	14.6	0.740
Fröhlich[52]	Outpatient clinic	100	NR	NR	40.0	NR	NR	Boso ABI system 100[f,h]	86	87	41.1	0.920
Hamel[53]	Hospitalised patients ≥ 65 years	287	79.6	48	13.3	↑DPA or PTA/↑BA	Ankle/↑BA	OMRON M6[g]	34	96	12.4	

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Reference	Study population	n	Age (years)	Gender (% men)	PAD prevalence	Doppler ABI	Oscillometric ABI	Oscillometric device	Sensitivity (%)	Specificity (%)	dOR	AUC
Khukhua[54]	No PAD symptoms	104	57.9	57	9.6	NR	NR	OMRON 705 IT[g]	90	100	-	
Bakalakou[55]	NR	130	67.0	66	30.4	NR	NR	OMRON M4[g]	80	95	76.0	0.900
Campens[56]	Cardiology department	99	NR	NR	22.0	NR	NR	Datascope Acutorr Plus[g]	80	97	129.3	
Rantamaula[57]	Diabetic patients	100	NR	NR	18.5	NR	NR	OMRON M3[g]	43	94	11.8	
Balkanay[58]	Cardiovascular clinic	53	46.9	66	17.0	NR	NR	Microlife Watch BP Office[f-g]	6	97	2.1	
Laroche[59]	>55 years old with any ischaemic event	505	69.0	63	NR	NR	NR	SCVL[f-g]	64	67	3.6	
Gerald Seinost[60]	NR	372	NR	NR	NR	NR	NR	NR	R: 81 L: 74	R: 83 L: 84	R: 20.8 L: 14.9	
Liu[61]	Diabetic patients	230	NR	NR	NR	NR	NR	OMRON VP1000[f,g]	R: 94 L: 96	R: 95 L: 97	R: 297.7 L: 776.0	

ABI, ankle brachial index; AUC, area under curve; AUSC, auscultatory technique; BA, brachial artery; DOR, diagnostic odds ratio; DPA, dorsalis pedis artery; L, left; NR, not reported; OSC, oscillometric; PAD, peripheral arterial disease; PTA, posterior tibial artery; R, right.

n, sample size: a: subjects; b: number of subjects really analysed, after excluding those with calcified limbs, oscillometric errors and those without both Doppler and oscillometric measurements; c: number of legs really analysed, after excluding calcified limbs and oscillometric errors. PAD prevalence (according to Doppler ABI): d: considering subjects (1 or 2 pathological legs); e: considering legs. Ankle brachial index formulas: ↑: highest value is considered; ↓: lowest value is considered. Characteristics of oscillometers: f: specifically designed for ABI measurements; g: validated for arm BP measurement; h: not validated; i: simultaneous oscillometric measurements; j: not simultaneous oscillometric measurements.

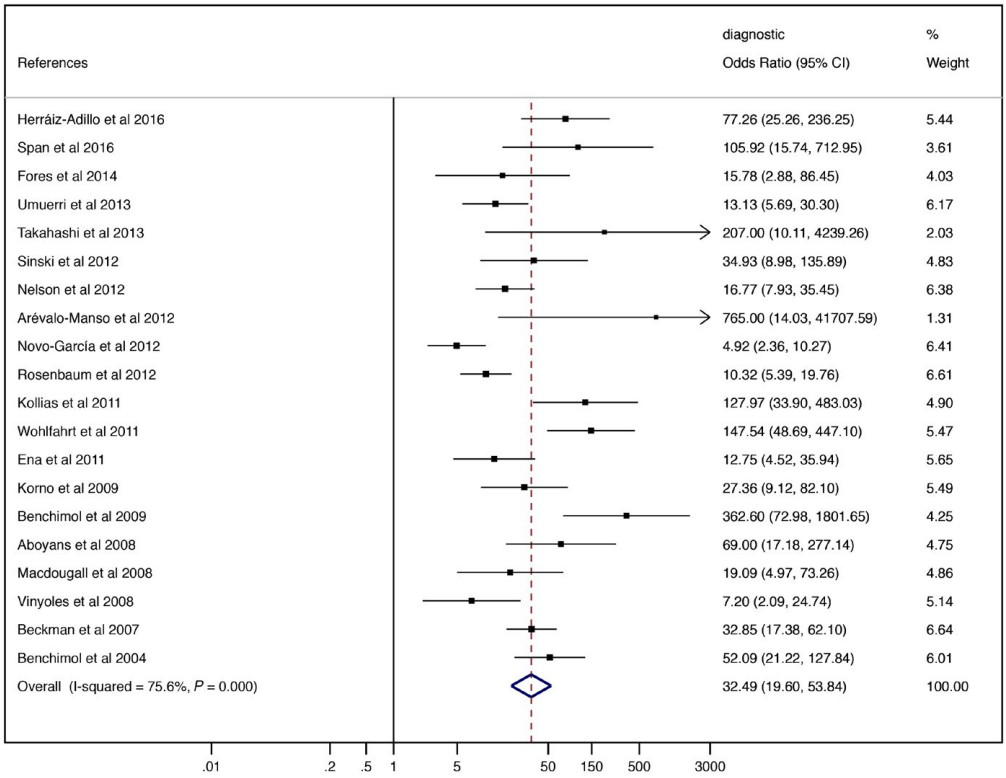


FIGURE 2 Forest plot of the diagnostic odds ratio of the oscillometric ankle brachial index in comparison to the Doppler ankle brachial index to detect peripheral arterial disease

TABLE 2 Pooled estimations of accuracy parameters in the diagnosis of peripheral arterial disease: global, by unit of analysis ("per subjects" vs "per legs") and regarding oscillometric errors (included vs excluded)

Type of analysis	No. of studies	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PLR	NLR	dOR
Global	20	65 (57-74)	96 (93-99)	15.33 (8.8-26.8)	0.30 (0.18-0.50)	32.49 (19.6-53.8)
"Per subjects"	11	67 (57-78)	95 (90-100)	21.79 (10.3-46.0)	0.27 (0.13-0.54)	36.44 (16.7-79.3)
"Per legs"	11	62 (51-76)	96 (92-99)	12.50 (5.8-26.8)	0.33 (0.16-0.67)	29.03 (14.6-57.9)
OSC errors included as PAD equivalents	11	63 (50-78)	94 (89-99)	15.25 (7.2-32.3)	0.26 (0.13-0.51)	31.48 (13.6-72.9)
OSC errors not included	11	58 (46-74)	95 (90-100)	15.57 (7.2-33.8)	0.31 (0.15-0.62)	28.29 (13.2-60.6)

dOR, diagnostic Odds Ratio; OSC, oscillometric; NLR, negative likelihood ratio; PAD, peripheral arterial disease; PLR, positive likelihood ratio. Values in parentheses are 95% confidence intervals.

depicts the global estimates of accuracy in the diagnosis of PAD. Figure 3 shows the global HSROC curve estimating the discriminating accuracy of the oscillometric ABI for identifying PAD.

Figures 4 and 5 depict the global forest plots of sensitivity and specificity in the meta-analysis.

3.4 | Time of measurements in Doppler ABI and oscillometric ABI

Six and seven studies reported time of measurements in the Doppler ABI and the oscillometric ABI, respectively. The Doppler ABI time

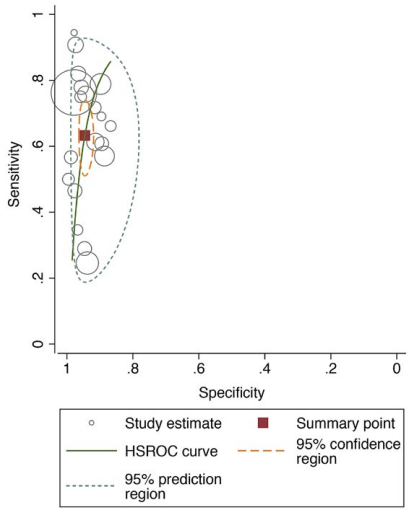


FIGURE 3 Hierarchical summary receiver operating characteristic curve summarising the ability of the oscillometric ankle brachial index to detect peripheral arterial disease in comparison to the Doppler ankle brachial index

measurements ranged from 6.65 to 14.00 minutes, while those of the oscillometric ABI ranged from 2.0 to 8.1 minutes. The time needed for the Doppler ABI was significantly longer (10.06 minutes, 95% CI: 6.76-13.35) than that required for the oscillometric ABI (5.90 minutes, 95% CI: 5.08-6.73), also showing higher intra and inter study variability, see Figure S2.

3.5 | Subgroup analysis

3.5.1 | Unit of analysis ("per subjects" vs "per legs")

"Per subjects" analyses showed higher dOR than "per legs" analyses: 36.4 (I^2 = 73.5%) vs 29.0 (I^2 = 80.7%), see Figure S3. Pooled estimates of accuracy parameters in this subgroup analysis (sensitivity, specificity, PLR and NLR) are depicted in Table 2. Figures S4 and S5 show the HSROC curves by unit of analysis.

3.5.2 | Inclusion or not of oscillometric errors

When oscillometric errors were analysed as PAD equivalents, dOR and sensitivity increased from 28.29 to 31.48 and from 58% to 63%, respectively. Specificity did not change substantially (95% vs 94%), see Table 2.

3.5.3 | Nature of the populations

Eight studies[14,16,17,32,33,35,40,44] included populations from Primary care services (mostly patients without symptoms of PAD), eight studies[29,31,37-39,41-43] included populations from intermediate cardiovascular risk services and five studies[15,17,30,34,36] included populations from Vascular services (mostly patients with symptoms of PAD). Weighted prevalence of PAD was 6.0% for Primary care, 25.5% for intermediate cardiovascular risk and 35.0% for Vascular services. Regarding dOR, these estimates were 44.68, 24.91 and 31.84, respectively. Estimates for sensitivity and specificity for each of the populations abovementioned, and in order of appearance, were as follow: 50%, 65% and 77% for sensitivity and 97%, 92% and 91% for specificity. See Figures S6-S8.

3.6 | Sensitivity analysis for the effect of individual studies

The influence of each study in the overall dOR was estimated by performing meta-analyses after removing one study at a time. No study significantly affected the pooled dOR, which indicates that the overall dOR estimation can be considered robust.

3.7 | Meta-regression

We performed univariate and multivariate meta-regressions to estimate the contribution of the abovementioned potential covarying factors that could explain heterogeneity, see "Statistical analysis and data synthesis". In the univariate model, regarding dOR, only the Doppler ABI calculation based in standard formulas or not (β [SE] = 1.51 [0.43], P = .003, I^2 = 56.3%) and diabetes (β [SE] = −0.02 (0.00), P = .025, I^2 = 71.4%) achieved statistical significance, see Table S2. According to sensitivity, a Doppler ABI calculation based or not in standard formulas also achieved statistical significance (β [SE] = 0.40 [0.09], P = .001, I^2 = 0.0%), while no difference across studies with regards to specificity was observed. Similarly, in multivariate analysis, both Doppler ABI calculations based in standard formulas or not and diabetes achieved statistical significance regarding dOR. There was a trend towards higher dORs in studies with a standard Doppler ABI calculation and in studies with a low prevalence of diabetes. Such covariates accounted for 86.7% of the total variance, see Table S3.

3.8 | Publication bias

Using Deeks' method, the asymmetry test did not suggest the existence of a large publication bias (intercept 1.68, 95% CI: −0.13 to 3.49, P = .051), tending studies with less diagnostic accuracy towards higher values of dOR, see Figure S9.

4 | DISCUSSION

PAD is a common vascular disorder that is very often underdiagnosed and undertreated, in part because of limitations of the Doppler ABI. Although a previous meta-analysis dating back to 2012 reported an acceptable performance of the oscillometric method, no previous study has comprehensively reviewed and compared the accuracy of the oscillometric and the Doppler ABI using the HSROC model.

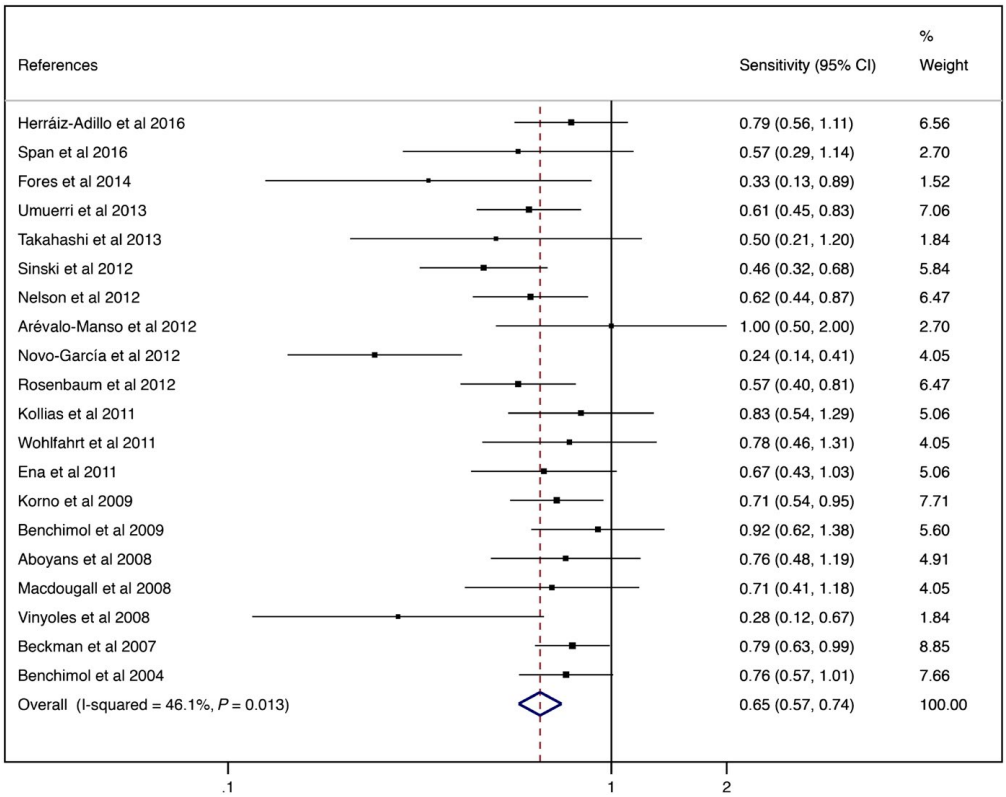


FIGURE 4 Forest plot of the sensitivity of the oscillometric ankle brachial index in comparison to the Doppler ankle brachial index to detect peripheral arterial disease

This meta-analysis includes 20 studies, which altogether involved 1263 subjects (3695 legs). Samples were mostly from Vascular clinics (mainly patients with symptoms of PAD), intermediate cardiovascular risk clinics (Internal Medicine, Cardiology, Ictus and Hypertensive) and Primary care settings (mainly asymptomatic patients for PAD).

In our meta-analysis, the pooled dOR (a single indicator of test accuracy that combines sensitivity and specificity) was 32.5. This means that for the oscillometric ABI, the odds for a positive test among subjects with PAD would be 32 times higher than the odds for a positive test among subjects without PAD. Although a specific cut-off for dOR has not been established in diagnostic tests, as it depends on many additional considerations, the value exhibited by the oscillometric ABI is in line with other useful diagnostic tests (for example, dOR in faecal immunochemical test for colorectal cancer in symptomatic patients is around 24[45]).

Our estimates slightly modify those previously reported in a smaller sample[12] and use a more theoretically based multivariate meta-analysis approach (HSROC). Specifically, our data revealed a high specificity value (96%). This along with a high PLR (15.33), which is considered the best parameter to diagnose a disease,[46] indicates an excellent theoretical capacity of the test to ascertain PAD. However, a modest sensitivity (65%) and NLR (0.30) suggest only a moderate ability of the oscillometer ABI to rule out the disease, potentially leading to shortcomings in a screening program because of a high prevalence of false negatives. Despite the abovementioned flaws in diagnostic accuracy, feasibility has been proved to be a key advantage of the oscillometric ABI. With a mean of 5.9 minutes, the oscillometric ABI was performed almost two times faster than the Doppler ABI, and had less intra and inter study variability. In addition, the learning curve for the oscillometric ABI is much shorter than that for the Doppler ABI, as it is mainly an automated technique. In fact, the oscillometric ABI can be even more accurate than the Doppler ABI, when both techniques are performed by physicians with little experience.[47] This may be the case in screening.

Thus, a good diagnostic performance, along with its great feasibility, low cost and inherent harmlessness show that the oscillometric ABI could prove useful in diagnosing PAD in clinical practice.

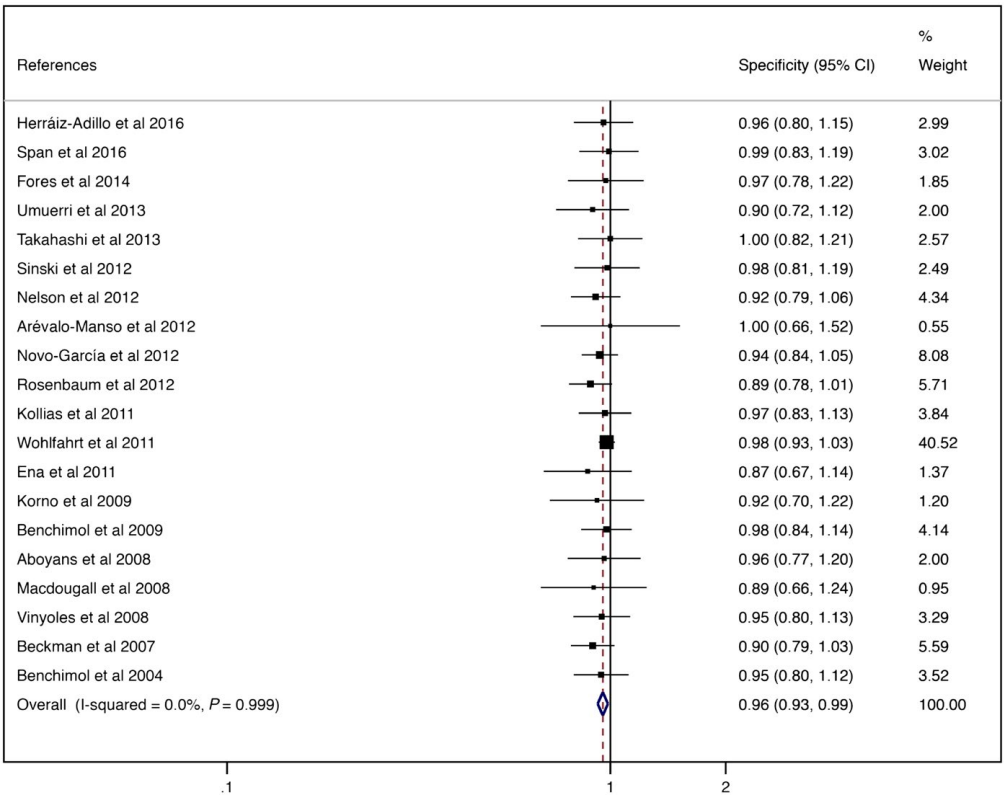


FIGURE 5 Forest plot of the specificity of the oscillometric ankle brachial index in comparison to the Doppler ankle brachial index to detect peripheral arterial disease

Diagnostic meta-analyses usually show great variability across individual studies. In ours, only the Doppler ABI calculation based in standard formulas or not and diabetes achieved statistical significance in dOR to explain heterogeneity, in such a way that those studies with a standard Doppler calculation and those with a low prevalence of diabetes exhibited higher values of dOR. These findings emphasise the lack of accuracy of the oscillometric ABI in diabetic patients, as has been previously reported in studies using both ultrasound and angiographic confirmation.[48,49] As meta-regression analyses suggested, this lack of accuracy especially occurs at the expense of sensitivity, which emphasises the use of cut-off values greater than 0.9 for diabetic patients (values between 1.0 and 1.1 have been suggested).[48] The physiological explanation seems to be calcification, which turns the artery wall rigid and poorly compressible, making ABI less reliable, especially for the oscillometric method. Although it was not possible in this meta-analysis (only two studies focused specifically on diabetic population[16,31]), it would be interesting to perform a subgroup analysis of diabetic patients as part of an individual patient-based meta-analysis, to examine overall estimates of sensitivity and specificity in such population.

Although oscillometric errors (inclusion or not) and the unit of analysis (subjects vs legs) did not achieve statistical significance in the meta-regression, we observed a trend towards better performance when analysing oscillometric errors as PAD equivalents and subjects rather than legs, especially at the expense of sensitivity. The reason for better performance in the "per subjects" group is that only one pathological leg is necessary to diagnose a PAD subject, thus increasing the likelihood of achieving perfect agreement. Since the presence of one pathological leg in a subject implies a high cardiovascular risk, and taking into account that one half of the studies used a "per legs" analysis, the sensitivity of the oscillometric ABI to detect individuals at high cardiovascular risk may have been undervalued. As a consequence, to detect individuals at high cardiovascular risk, we suggest a "per subject" approach and an analysis of oscillometric errors as PAD equivalents. Both considerations, along with an increase in the oscillometric cut-off, as Verberk et al suggested in a previous meta-analysis[12] (oscillometers did tend to report higher ABI values than the Doppler), could improve sensitivity, which is, as has been proved, the main limitation of the oscillometric ABI.

In our study, inclusion or not of calcified limbs does not seem to account for heterogeneity, probably because of a low prevalence of calcification. However, as calcification increases with age, diabetes and chronic kidney disease, a bias in overall performance can be expected in these cohorts. Therefore, standardisation in the analysis of calcified limbs seems desirable. In that sense, we proved in a previous work[17] that when calcified limbs are considered as PAD equivalents, oscillometric ABI maintains its diagnostic accuracy to detect PAD.

Similarly, our meta-analysis did not find significant differences regarding the oscillometric technique (simultaneous vs sequential, validated or not and devices specifically designed for ABI or not). This suggests that oscillometric devices, which are conventionally used for blood pressure readings on the arm, can be more useful and cheaper to diagnose PAD.

In our meta-analysis, we proved a spectrum effect across different populations. This is defined as a variation in sensitivity, specificity or both across different subgroups because of pathologic, clinical or comorbid features or different care settings.[50] In general, we found that populations receiving Vascular services showed higher rates in sensitivity while populations in Primary care rated higher in specificity. Theoretically, higher sensitivities (but lower specificities) may be expected in those cohorts including patients with high cardiovascular risk or with PAD symptoms; however, the opposite is expected in Primary care settings. Thus, generalisations of estimates from specific subgroups to general population, and vice versa, should be cautiously taken, particularly when heterogeneity is present.

This meta-analysis has some inherent limitations related to systematic reviews and meta-analyses. First, heterogeneity was high in dOR and moderate in sensitivity, limiting the possibility of giving specific guidelines for the clinical use of the oscillometric ABI. Second, the analysis showed certain publication bias. In theory, studies with low test performance might be less (or more) likely to be published. Third, the reliability of pooled estimates is contingent upon the quality of the studies in the meta-analysis, the quality assessment of studies with QUADAS-2 showed some deficiencies across the studies, especially the patient selection and reference test domains, see Figure S1 and Table S1. Fourth, although Doppler ABI is considered the non-invasive gold standard, it has some flaws, especially when measurements are performed by poorly skilled technicians.[47] Four studies[29,30,40,42] did not report the staff performing the Doppler technique, therefore accuracy of the Doppler technique cannot be warranted in all the studies. Although it would be desirable to compare oscillometric ABI against the reference standard angiography, such comparison seems to be unjustified, especially in low cardiovascular risk populations where revascularisation is not planned. Finally, to avoid indeterminate values in dORs, PLRs and NLRs, a continuity correction was made by adding 0.5 to all cell counts in the 2 × 2 tables. This may be considered a manipulation of data.

5 | CONCLUSION

The resting oscillometric ABI showed good diagnostic performance and high capacity to diagnose PAD in clinical practice. It also exhibited excellent feasibility, potentially making it a useful tool in mass screening programs for PAD, despite only moderate sensitivity. To detect individuals at high cardiovascular risk, we suggest considering oscillometric errors as PAD equivalents and a "per subject" approach as the unit of analysis. This could improve sensitivity, which is, along with the yield in diabetics, the main limitation of the test.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

DISCLOSURES

The authors declare that there is no conflict of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ángel Herráiz-Adillo: concept/design, data collection, data analysis/interpretation, critical revision, writing (original draft), approval of article. Iván Cavero-Redondo: data analysis/interpretation, statistics, critical revision, writing (original draft), approval of article. Celia Álvarez-Bueno: data collection, critical revision, writing (original draft), approval of article. Vicente Martínez-Vizcaíno: concept/design, statistics, critical revision, writing (review), approval of article. Diana P. Pozuelo-Carrascosa: critical revision, writing (original draft), approval of article. Blanca Notario-Pacheco: concept/design, critical revision, writing (review), approval of article.

ORCID

Ángel Herráiz-Adillo http://orcid.org/0000-0002-2691-0315

REFERENCES

1. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116:1509-1526.
2. Hajibandeh S, Shah S, Child E, Antoniou GA, Torella F. Prognostic significance of ankle brachial pressure index: a systematic review and meta-analysis. *Vascular*. 2016;25:208-224.
3. Moyer VA. Screening for peripheral artery disease and cardiovascular disease risk assessment with the ankle-brachial index in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013;159:342-348.
4. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:e50-e103.
5. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA Focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines – Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology. *J Vasc Surg*. 2011;54:e32-e58.
6. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering

atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2851-2906.

7. Andersen CA. Noninvasive assessment of lower extremity hemodynamics in individuals with diabetes mellitus. *J Vasc Surg*. 2010;52(3 Suppl):76s-80s.
8. Niazi K, Khan TH, Easley KA. Diagnostic utility of the two methods of ankle brachial index in the detection of peripheral arterial disease of lower extremities. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68:788-792.
9. Schroder F, Diehm N, Kareem S, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2006;44:531-536.
10. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008;118:961-967.
11. Stoffers HE, Kester AD, Kaiser V, Rinkens PE, Kitslaar PJ, Knottnerus JA. The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:1401-1405.
12. Verberk WJ, Kollias A, Stergiou GS. Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2012;35:883-891.
13. Harbord RM, Whiting P, Sterne JA, et al. An empirical comparison of methods for meta-analysis of diagnostic accuracy showed hierarchical models are necessary. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:1095-1103.
14. Forés R, Alzamora MT, Pera G, Torán P, Urrea M, Heras A. Concordance between 3 methods of measurement the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease. *Med Clin*. 2014;143:335-340.
15. Aboyans V, Lacroix P, Doucet S, Preux PM, Criqui MH, Laskar M. Diagnosis of peripheral arterial disease in general practice: can the ankle-brachial index be measured either by pulse palpation or an automatic blood pressure device? *Int J Clin Pract*. 2008;62:1001-1007.
16. Novo-García C, Ciria-Uriel J, Novo-García E, Niño-de Mateo M. Determination of ankle-brachial index using a portable doppler and a blood pressure measuring device in diabetic patients. *Enferm Clin*. 2012;22:198-204.
17. Herráiz-Adillo Á, Martínez-Vizcaíno V, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Garrido-Miguel M, Notario-Pacheco B. Diagnostic accuracy study of an oscillometric ankle-brachial index in peripheral arterial disease: the influence of oscillometric errors and calcified legs. *PLoS ONE*. 2016;11:e0167408.
18. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155:529-536.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8:336-341.
20. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks J, Harbord R, Takwoingi Y. Chapter 10: analysing and presenting results. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy*. Version 1.0. The Cochrane Collaboration, 2010. Available from: http://srdta.cochrane.org/.
21. Littenberg B, Moses LE. Estimating diagnostic accuracy from multiple conflicting reports: a new meta-analytic method. *Med Decis Making*. 1993;13:313-321.
22. Trikalinos TA, Balion CM, Coleman CI, et al. Meta-analysis of test performance when there is a "gold standard". *J Gen Intern Med*. 2012;27:56-66.
23. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bonsel GJ, Bossuyt PM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol*. 2003;56:1129-1135.
24. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2005;58:982-990.
25. Lijmer JG, Bossuyt PM, Heisterkamp SH. Exploring sources of heterogeneity in systematic reviews of diagnostic tests. *Stat Med*. 2002;21:1525-1537.
26. Leeflang MM, Deeks JJ, Gatsonis C, Bossuyt PM. Systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Ann Intern Med*. 2008;149:889-897.
27. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21:1539-1558.
28. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol*. 2005;58:882-893.
29. Benchimol A, Bernard V, Pillois X, Hong NT, Benchimol D, Bonnet J. Validation of a new method of detecting peripheral artery disease by determination of ankle-brachial index using an automatic blood pressure device. *Angiology*. 2004;55:127-134.
30. Beckman JA, Higgins CO, Gerhard-Herman M. Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index provides accuracy necessary for office practice. *Hypertension*. 2006;47:35-38.
31. Ena J, Lozano T, Verdu G, Argente CR, Gonzalez VL. Accuracy of ankle-brachial index obtained by automated blood pressure measuring devices in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92:329-336.
32. Takahashi I, Furukawa K, Ohishi W, Takahashi T, Matsumoto M, Fujiwara S. Comparison between oscillometric- and Doppler-ABI in elderly individuals. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:89-94.
33. Span M, Gersak G, Millasseau SC, Meza M, Kosir A. Detection of peripheral arterial disease with an improved automated device: comparison of a new oscillometric device and the standard Doppler method. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:305-311.
34. Korno M, Eldrup N, Sillesen H. Comparison of ankle-brachial index measured by an automated oscillometric apparatus with that by standard Doppler technique in vascular patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:610-615.
35. Vinyoles E, Pujol E, Casermeiro J, De Prado C, Jabalera S, Salido V. Ankle-brachial index to detect peripheral arterial disease: concordance and validation study between Doppler and an oscillometric device. *Med Clin*. 2007;128:92-94.
36. MacDougall AM, Tandon V, Wilson MP, Wilson TW. Oscillometric measurement of the ankle-brachial index. *Can J Cardiol*. 2008;24:49-51.
37. Kollias A, Xilomenos A, Protogerou A, Dimakakos E, Stergiou GS. Automated determination of the ankle-brachial index using an oscillometric blood pressure monitor: validation vs Doppler measurement and cardiovascular risk factor profile. *Hypertens Res*. 2011;34:825-830.
38. Sinski M, Styczynski G, Szmigielski C. Automated oscillometric measurement of the ankle-brachial index in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res*. 2013;36:25-28.
39. Nelson MR, Quinn S, Winzenberg TM, Howes F, Shiel L, Reid CM. Ankle-Brachial Index determination and peripheral arterial disease diagnosis by an oscillometric blood pressure device in primary care: validation and diagnostic accuracy study. *BMJ Open*. 2012;2:e001689.
40. Benchimol D, Pillois X, Benchimol A, et al. Accuracy of ankle-brachial index using an automatic blood pressure device to detect peripheral artery disease in preventive medicine. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102:519-524.
41. Arévalo-Manso JJ, Juárez-Martín B, Fernández-Rodríguez G, et al. Diagnostic accuracy of an automatic blood pressure device for ankle brachial index determination in ischemic stroke patients. *Rev Neurol*. 2012;55:129-136.
42. Umuerri EM, Josephs VA, Obasohan AO. Determination of lower extremity peripheral artery disease: the role for automated Oscillometric measurement of ankle brachial index in Nigerians. *Niger Postgrad Med J*. 2013;20:305-310.

43. Rosenbaum D, Rodriguez-Carranza S, Laroche P, Bruckert E, Giral P, Girerd X. Accuracy of the ankle-brachial index using the SCVL®, an arm and ankle automated device with synchronized cuffs, in a population with increased cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:239-246.
44. Wohlfahrt P, Ingrischová M, Krajčoviechová A, et al. A novel oscillometric device for peripheral arterial disease screening in everyday practice. The Czech-post MONICA study. *Int Angiol*. 2011;30:256-261.
45. Cubiella J, Salve M, Diaz-Ondina M, et al. Diagnostic accuracy of the faecal immunochemical test for colorectal cancer in symptomatic patients: comparison with NICE and SIGN referral criteria. *Colorectal Dis*. 2014;16:O273-O282.
46. Simundic AM. Diagnostic accuracy. *Acta Med Croatica*. 2006;60(Suppl 1):93-111.
47. Vega J, Romaní S, Garcipérez FJ, et al. Peripheral arterial disease: efficacy of the oscillometric method. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:619-621.
48. Clairotte C, Retout S, Potier L, Roussel R, Escoubet B. Automated ankle-brachial pressure index measurement by clinical staff for peripheral arterial disease diagnosis in nondiabetic and diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32:1231-1236.
49. Ichihashi S, Hashimoto T, Iwakoshi S, Kichikawa K. Validation study of automated oscillometric measurement of the ankle-brachial index for lower arterial occlusive disease by comparison with computed tomography angiography. *Hypertens Res*. 2014;37:591-594.
50. Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *N Engl J Med*. 1978;299:926-930.
51. Di Yacovo M. Automatic measurement of arterial pressure and peripheral vascular disease. *Intern Med J*. 2010;40:89.
52. Fröhlich H, Hafner F, Gary T, Pilger E, Brodmann M. Automated oscillometric measurement of the ankle-brachial index in comparison to standard Doppler technique in vascular patients. *Vasa – J Vasc Dis*. 2010;39:123-124.
53. Hamel JF, Foucaud D, Fanello S. Comparison of the automated oscillometric method with the gold standard Doppler ultrasound method to access the ankle-brachial pressure index. *Angiology*. 2010;61:487-491.
54. Khukhua Z, Chikhladze N, Sivakova O, Rogoza A, Chazova I. Ankle brachial blood pressure index and its association to blood pressure levels. *J Hypertens*. 2010;28:e71.
55. Bakalakou K, Marinakos A, Nouli A, et al. Efficacy of automatic blood pressure device to determine reliably the ankle brachial index (ABI). *Eur J Intern Med*. 2011;22:S9.
56. Campens L, De Backer T, Simoens S, et al. Accuracy of oscillometric determination of the anklebrachial index as screening method for peripheral artery disease. *Artery Res*. 2011;5:204.
57. Rantamaula L, Varis J, Kantola IM. Doppler measurement of ankle brachial index is still the standard in screening of peripheral arterial disease? *J Clin Hypertens*. 2011;13:A87.
58. Balkanay OO, Arapi B, Arslan C, Gurel Sayin A. Reliability of ankle brachial index measurement by oscillometric blood pressure monitoring device. *Heart Surgery Forum*. 2012;15:S66.
59. Laroche P, Diegel U. Automated combination of the oscillometric ankle-brachial index and of the Edinburgh questionnaire for the screening and follow-up of Peripheral Arterial Disease. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. 2012;4:85.
60. Gerald Seinost G, Hohl A, Hirschl M, et al. Searching for subclinical organ damage: oscillometric ABI is a reliable alternative to standard Doppler method. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:S123.
61. Liu M, Chen D, Liu G, Sun S, Yuan L, Ran X. Research on the consistency of ankle-brachial indexes of diabetic patients measured by automated oscillometric measurements and traditional eco-Doppler methods. *Diab Metab Res Rev*. 2014;30:37.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article.

How to cite this article: Herráiz-Adillo Á, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Martínez-Vizcaíno V, Pozuelo-Carrascosa DP, Notario-Pacheco B. The accuracy of an oscillometric ankle-brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2017;e12994. https://doi.org/10.1111/ijcp.12994

4.3. Manuscrito 3

Título:
Factors affecting the validity of the oscillometric ankle brachial index to detect peripheral arterial disease

Tipo:
Artículo original

Autores:
Ángel Herráiz-Adillo, Iván Cavero-Redondo, Celia Álvarez-Bueno, Vicente Martínez-Vizcaíno, Diana P Pozuelo-Carrascosa, Blanca Notario-Pacheco

Publicado en:
International Angiology

Fecha de aceptación:
27 de Julio 2017

COPYRIGHT© 2017 EDIZIONI MINERVA MEDICA

© 2017 EDIZIONI MINERVA MEDICA
Online version at http://www.minervamedica.it

International Angiology 2017 December;36(6):536-44
DOI: 10.23736/S0392-9590.17.03860-3

ORIGINAL ARTICLE

Factors affecting the validity of the oscillometric Ankle Brachial Index to detect peripheral arterial disease

Ángel HERRÁIZ-ADILLO [1], Iván CAVERO-REDONDO [2], Celia ÁLVAREZ-BUENO [2] *, Vicente MARTÍNEZ-VIZCAÍNO [2, 3], Diana P. POZUELO-CARRASCOSA [2], Blanca NOTARIO-PACHECO [2]

[1]Department of Primary Care of Tragacete, Health Service of Castilla-La Mancha (SESCAM), Cuenca, Spain; [2]Health and Social Research Center, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, Spain; [3]Faculty of Health Sciences, Universidad Autónoma de Chile, Talca, Chile

*Corresponding author: Celia Álvarez-Bueno, Health and Social Research Center, Universidad de Castilla-La Mancha, Santa Teresa Jornet s/n, Cuenca, CP: 16071, Spain. E-mail: Celia.AlvarezBueno@uclm.es

ABSTRACT

BACKGROUND: The use of oscillometric Ankle Brachial Index (ABI) to diagnose peripheral arterial disease (PAD) has raised concern, especially due to a lack of agreement and sensitivity. This study aimed to evaluate those factors affecting the validity of oscillometric ABI in comparison to Doppler ABI to detect PAD.

METHODS: Through univariate and multivariate linear regression, we studied those factors affecting the differences between oscillometric and Doppler ABI; through univariate and multivariate logistic regression we analyzed the false negative rate of oscillometric ABI to detect PAD.

RESULTS: We analyzed 197 consecutive subjects (394 legs) from two settings: Primary Care and Vascular Service. The means of oscillometric ABI and Doppler ABI were 1.094 (95% CI: 0.843-1.345) and 1.073 (95% CI: 0.769-1.374) (P<0.001), respectively. In men, covariates explaining the differences between oscillometric and Doppler ABI were Doppler ankle blood pressure (β=-0.610, P<0.001), ankle circumference (β=0.176, P=0.004) and oscillometric brachial blood pressure (β=0.136, P=0.037); in women, those were weight (β=0.351, P<0.001) and Doppler ankle blood pressure (β=-0.318, P<0.001). Sensitivity and specificity of oscillometric ABI to detect PAD were 80.6% and 97.4%, respectively, and covariates explaining the rate of false negatives in PAD population were setting (Exp(β)=17.21, P=0.009) and tobacco (packs/year) (Exp(β)=1.049, P=0.002).

CONCLUSIONS: Although some factors influencing the lack of agreement between oscillometric and Doppler ABI were identified, the correction of oscillometric ABI seems impractical, since Doppler is needed, the bias is not always uniformly distributed and its clinical relevance is small. According to sensitivity, borderline oscillometric ABI in Primary Care settings and smokers suggest PAD.

(*Cite this article as:* Herráiz-Adillo Á, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Martínez-Vizcaíno V, Pozuelo-Carrascosa DP, Notario-Pacheco B. Factors affecting the validity of the oscillometric Ankle Brachial Index to detect peripheral arterial disease. Int Angiol 2017;36:536-44. DOI: 10.23736/S0392-9590.17.03860-3)

Key words: Ankle Brachial Index - Oscillometry - Peripheral arterial disease - Sensitivity and specificity.

Peripheral arterial disease (PAD) is a prevalent manifestation of atherosclerosis, which affects 19.8% of men and 16.8% of women in elderly population.[1] This condition is considered a strong marker for cardiovascular risk and mortality, especially at the expense of high rates of coronary artery disease and cerebrovascular disease.[2] However, between 20% and 30% of PAD subjects remain undiagnosed and undertreated,[3, 4] in part because of the limitations of the Doppler Ankle Brachial Index (ABI), the non-invasive gold standard for PAD diagnosis. Secondary prevention measures after early diagnosis may reduce morbidity and mortality in this silent cohort.

The oscillometric ABI has arisen as a useful method for PAD diagnosis, especially because of its simplicity, low cost, short learning curve and feasibility.[5] Au-

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo or other proprietary information of the Publisher.

COPYRIGHT© 2017 EDIZIONI MINERVA MEDICA

tomatic blood pressure monitors based on oscillometry have been widely validated for the arm blood pressure measurement, with many devices currently meeting both the Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) and the British Hypertension Society (BHS) criteria of validation. However, literature regarding their use for ABI calculation shows controversial results.[6]

Reliability and validity should be key features for a diagnostic test. However, it has been proved that the reliability of the oscillometers is smaller in ABI and in ankle systolic pressure measurements than that reported in arm pressures.[7] Similarly, the agreement between oscillometric and Doppler ABI was only moderate in a meta-analysis, with significant absolute differences between methods.[6] In the same way, the sensitivity of the oscillometric ABI to detect PAD using ABI Doppler as the non-invasive gold standard criterion is only moderate (69.0%).[6] Thus, many authors recommend using a cut-off greater than 0.9 for the oscillometric ABI, suggesting that oscillometers overestimate systolic ankle pressures.[5, 8, 9]

A number of potential factors influencing the oscillometric and Doppler agreement have been identified. A more conical form of the lower leg in comparison to the arm could bias ankle measurements. This has led to create spiral and tronco-conical cuffs, which are theoretically better tailored to the calf shape in comparison to conventional parallel cuffs. However, how this could differently affect oscillometric and Doppler measurements remains controversial.[10, 11] In addition, some studies have suggested that ABI could vary in relation to the range of ankle pressures,[9, 12] heart rate [13] and height,[14] potentially affecting oscillometers and Doppler in a different way. Furthermore, diabetes is negatively correlated with diagnostic performance of the oscillometers in comparison to the Doppler. Diabetes, as well as end-stage renal disease and aging, are associated with the calcification of the arterial wall, turning arteries incompressible and making ankle pressures and ABI less reliable, especially for the oscillometric method.[8]

Few studies have evaluated the factors affecting the agreement and validity of the oscillometric ABI in comparison to the Doppler ABI, which could enhance the diagnostic ability of the oscillometric ABI to detect PAD and populations at high cardiovascular risk. Therefore, this study aims to evaluate those anatomical, demographic and pathologic factors which potentially influence:

— the level of agreement between the oscillometric ABI and the Doppler ABI, calculated as the differences between the oscillometric ABI and the Doppler ABI.

— the sensitivity of the oscillometric ABI to detect PAD, calculated as the false negative rate in those patients suffering from PAD.

Materials and methods

Design and participants

This prospective observational study includes 198 consecutive subjects (396 legs) from two different settings: the Primary Care Center of Tragacete (Cuenca, Spain) and the Vascular Service of the Virgen de la Luz Hospital (Cuenca, Spain).

In the primary care center inclusion criteria were age >65 or subjects with at least one of the following cardiovascular risk factors: smoking habit (current or former), hypertension, dyslipidemia and diabetes. In the Vascular Service the only inclusion criteria was subjects with suspected PAD (positive Edinburgh Claudication Questionnaire).[15] A design with a double sample was done to evaluate a complete range of ABI, from severe PAD (vascular service) to healthy people (primary care center).

In both cohorts, exclusion criteria were: 1) ulceration or edema in the leg; 2) arrhythmia; 3) inability to tolerate supine position; and 4) refusal to sign the informed consent.

This study was approved by the Clinic Investigation Ethic Committee of the Health Area of Cuenca (Spain), and all participants gave written informed consent according to the general recommendations of the Declaration of Helsinki.[16]

Sample size

According to Green [17] and considering 10 potential covariates, the minimum sample in the linear model would be 104 + (number of covariates)=114. Similarly, the minimum sample size to test the individual predictors within the regression model would be 104 + (number of covariates)=119. Thus, a sample size of 316 would also fulfil both Green's requirements. According to Hsieh[18] and considering a rate of false nega-

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo or other proprietary information of the Publisher.

COPYRIGHT© 2017 EDIZIONI MINERVA MEDICA

tives=3.2%, power=80% and alfa=5%, the capacity of detection of odds ratio in the logistic model would be around 2.8.

Covariates

Gender, age (years), ankle and calf circumference (cm), calf angle (radians), height (cm), weight (kg), abdominal circumference (cm), waist–hip ratio, oscillometric brachial systolic pressures (mmHg), Doppler ankle systolic pressures (mmHg), heart rate (beats/minute), creatinine (mg/dL), adjusted creatinine clearance (mL/min/1.73 m^2), tobacco (packs/year), setting (primary care *vs.* vascular), hypertension, dyslipidemia and diabetes status were measured.

Ankle circumference was measured 2 cm above the malleolus. Calf circumference was measured in the middle point of the gastrocnemius muscle, habitually the point with the highest calf circumference. An approximation to the angle (in radians) of the lower leg taper was calculated as Mundt suggested [10] through the arctangent of the slope measured by comparing the difference between the calf and ankle diameters (opposite cathetus) and the distance between the ankle and calf points of measurement (adjacent cathetus). The higher the angle, the more conical is the shape of the lower limb, with a theoretical value of "0" representing a totally cylindrical lower leg.

Heart rates and brachial systolic pressures were measured by oscillometry during ABI measurements, as the average between the first and second arm measurements. Final brachial systolic pressure was calculated as the highest pressure between right and left arms.

Cardiovascular risk factors and creatinine were recorded from electronic medical records. Creatinine clearance was estimated by Cockcroft-Gault equation normalized to 1.73 m^2.[19]

Total lifetime cumulative dose of tobacco was calculated in packs/year: (cigarettes per day/20) x years of smoking.

ABI

All the measurements were performed by a unique nurse with experience in ABI determinations, after all participants rested supine for 10 minutes. To attenuate the effect of initial stress equally in both oscillometric and Doppler techniques, the order of techniques was randomized. The cuffs were placed 2 cm above the malleoli and the elbow flexure in both techniques, facing the oscillometric sensor the brachial artery and the posterior tibial artery. In both techniques each leg was considered a different unit of analysis.

Doppler ABI was performed with the Ultrasonic Pocket Doppler Edan Sonotrax Basic® (Edan-Instruments, Shenzhen, China), with an 8 MHz probe and sphygmomanometer Riester diplomat presameter® (Riester, Jungingen, Germany) with appropriate cuffs, according to a standardized protocol.[20] Doppler ABI calculation was: highest Doppler ankle pressure (dorsalis pedis or posterior tibial) / highest Doppler pressure between both arms. Doppler ankle systolic pressure was calculated as the highest value between dorsalis pedis and posterior tibial measurements.

In oscillometric technique, two simultaneous and consecutive measurements on the four limbs were performed using four OMRON-M3® (HEM 7200E Omron Healthcare) with appropriate cuffs. The oscillometric ABI was calculated as: mean of leg oscillometric systolic pressures / mean of the oscillometric systolic pressures in the arm with the highest pressure.

Statistical analysis

Normal distribution of the variables was tested by Kolmogorov-Smirnov test and graphic procedures (normal probability plot). Differences of parametric variables showing a normal distribution were tested with a Student's *t*-test, whereas when non-normal distribution Mann-Whitney U test was used. The level of agreement and the correlation between variables were evaluated by intraclass and Pearson correlation coefficient, respectively, reporting 95% confidence intervals (CI). Univariate and multivariate linear regression evaluated covarying factors affecting the oscillometric and the Doppler ABI differences.

To evaluate sensitivity in logistic regression, the Doppler ABI was considered the reference test, and the oscillometric ABI the index test (both positive for PAD when ABI≤0.9). The incapacity of the oscillometer to measure any ankle pressure (oscillometric error) was considered as PAD equivalent. The dichotomous outcome variable was considered a "true positive" (both

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo or other proprietary information of the Publisher.

COPYRIGHT© 2017 EDIZIONI MINERVA MEDICA

oscillometric and Doppler ABI positive for PAD) or a "false negative" (oscillometric ABI negative and Doppler ABI positive for PAD).

Both in linear and logistic regression, only those factors with P value <0.200 in univariate models were introduced in multivariate models, through a backward method.

To evaluate the best cut-off in the oscillometric ABI to diagnose PAD, that point maximizing the Youden Index was elected.

All the statistical analyses were performed using IBM-SPSS-Statistics® 20.

Results

From 197 participants (394 legs), calcification (Doppler ABI>1.4) was found in 20 (5.1%) legs, thus leaving 374 legs available for the analysis of the false negative rate in PAD diagnosis (oscillometric errors considered as PAD). Additionally, the oscillometer was not able to measure any ankle pressure in 29 (7.4%) legs, thus leaving 352 legs available for the analysis of the differences between the oscillometric ABI and the Doppler ABI. Table I depicts the characteristics of the participants and the diagnostic performance of the oscillometric ABI by place of origin. In comparison to primary care subgroup (89.8%), those participants attending vascular service subgroup (10.1%) had significantly higher values or prevalence of age, Body Mass Index, abdominal circumference, waist-hip ratio, heart rate, tobacco intake, male gender, hypertension, dyslipidemia, diabetes and peripheral arterial disease and lower values of calf angle, adjusted creatinine clearance, oscillometric ABI and Doppler ABI.

Differences in ABI results

Average oscillometric ABI and Doppler ABI were 1.094 (95% CI: 0.843-1.345) and 1.073 (95% CI: 0.769-1.374), respectively. The mean of the differences between both methods was 0.021 (95% CI: 0.010-0.031) (P<0.001). Intraclass correlation coefficient between methods was 0.754 (95% CI: 0.700-0.799), and Pearson correlation coefficient was 0.773 (95% CI: 0.710-0.824).

TABLE I.—*Characteristics of participants and the diagnostic performance of the oscillometric Ankle Brachial Index by place of origin.*

	Total	Vascular service	Primary care service	P value
Sample size, legs	352	36 (10.1)	316 (89.8)	
Gender (male)	186 (52.8)	26 (81.2)	160 (50.0)	0.001 §
Age (years)	70.5±13.0	75.3±8.2	70.0±13.3	0.030 §
Ankle circumference (cm)	22.0±1.95	22.1±1.68	22.0±1.98	0.795
Calf circumference (cm)	35.4±3.12	34.8±2.47	35.5±3.17	0.206
Calf angle (radians)	0.208±0.033	0.193±0.035	0.209±0.032	0.012 §
Body Mass Index (kg/m²)	28.9±4.56	30.0±3.0	28.8±4.7	0.041 §
Abdominal circumference (cm)	99.5±12.1	107.4±8.7	98.8±12.1	<0.001 §
Waist-hip ratio	0.96±0.08	1.01±0.07	0.95±0.08	<0.001 §
Heart rate (bpm)	69.1±11.9	74.8±13.8	68.6±11.6	0.012 §
Creatinine clearance (mL/min/1.73 m²)	75.9±24.5	64.8±15.8	77.1±24.9	0.002 §
Tobacco (packs/year)	16.1±24.7	47.8±34.4	13.2±21.5	<0.001 §
Obesity	132 (37.5)	16 (50.0)	116 (36.2)	0.126
Hypertension	241 (68.5)	31 (96.9)	210 (65.6)	<0.001 §
Dyslipidemia	197 (56.0)	25 (78.1)	172 (53.8)	0.008 §
Diabetes	118 (33.5)	25 (78.1)	93 (29.1)	<0.001 §
Oscillometric ABI	1.094±0.13	0.866±0.13	1.117±0.10	<0.001 §
Doppler ABI	1.073±0.15	0.840±0.18	1.097±0.13	<0.001 §
Peripheral arterial disease*	62 (16.6)	30 (73.2)	32 (9.6)	<0.001 §
Sensitivity*	80.6	90.0	71.9	
Specificity*	97.4	81.8	98.0	
dOR*	158.3	40.5	125.6	
AUC*	0.967	0.903	0.960	

Continuous variables: means±standard deviations. Categorical variables: N. and percentages.
ABI: Ankle Brachial Index; AUC: area under receiver operating characteristic curve; bpm: beats per minute; dOR: diagnostic odds ratio.
§Significant correlation at a point of 0.05; *oscillometric errors included as peripheral arterial disease equivalents, N.=374.

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo or other proprietary information of the Publisher.

COPYRIGHT© 2017 EDIZIONI MINERVA MEDICA

Sensitivity and specificity

Peripheral arterial disease was found in 62 (16.6%) of the legs with the Doppler method and in 58 (15.5%) with the oscillometric method. The overall sensitivity and specificity of the oscillometric ABI to detect PAD were 80.6% and 97.4% (90.0% and 81.8% in Vascular subgroup; 71.9% and 98.0% in Primary Care subgroup) (Table I). Among the 62 legs with PAD diagnosed by Doppler, 12 (19.3%) limbs were false negative ABI. Similarly, among the 312 legs without PAD diagnosed by Doppler, 8 (2.6%) limbs were false positive ABI.

Univariate and multivariate linear regression models predicting for ABI differences

Significant bivariate correlation between the differences of the oscillometric ABI and the Doppler ABI were found in Doppler ankle blood pressure (r=–0.554, P<0.001) and ankle circumference (r=0.108, P=0.043), (Table II). Multivariate analysis showed that Doppler ankle systolic pressure (β=-0.548, P<0.001), gender (β=-0.250, P<0.001), weight (β=0.230, P<0.001) and oscillometric brachial systolic pressure (β=0.147, P=0.004) were the covariates predicting oscillometric and Doppler ABI differences (R^2=0.273). In men, multivariate analysis showed that Doppler ankle systolic pressure (β=-0.610, P<0.001) (Figure 1), ankle circumference (β=0.176, P=0.004) and oscillometric brachial systolic pressure (β=0.136, P=0.037) were the covariates predicting oscillometric and Doppler ABI differences (R^2=0.344). In women, the covariates were weight (β=0.351, P<0.001) (Figure 2) and Doppler ankle systolic pressure (β=-0.318, P<0.001) (R^2=0.209) (Table III).

Supplementary Tables I-IV (online content only) depict oscillometric and Doppler ABI differences by percentiles and gender according to Doppler ankle pressure, weight, ankle circumference, and oscillometric brachial systolic pressure. The distribution of the bias across these variables showed a homogeneous distribution across percentiles in Doppler ankle pressure (both men and women), weight (women) and ankle circumference (women). However, the distribution of the bias was not homogeneous in weight (men), ankle circumference (men) and oscillometric brachial systolic pressure (both men and women).

TABLE II.—*Correlations of factors potentially influencing the differences between oscillometric and Doppler Ankle Brachial Indexes, and the rate of false negatives in peripheral arterial disease diagnosis.*

Covariates	Difference Oscillometric ABI-Doppler ABI		Sensitivity	
	Pearson correlation	Sig. (bilateral)	Exp(β)	Sig. (bilateral)
Gender	-0.099	0.064	0.947	0.942
Age	-0.002	0.976	0.988	0.709
Ankle circumference	0.108	0.043 §	1.046	0.763
Calf circumference	0.048	0.369	1.054	0.558
Calf angle	-0.088	0.106	843.2	0.431
Height	0.029	0.592	0.030	0.365
Weight	0.082	0.123	0.984	0.441
Abdominal circumference	0.080	0.136	1.003	0.877
Waist-hip ratio	0.022	0.682	12.37	0.579
Oscillometric brachial systolic pressure	-0.098	0.068	1.005	0.759
Doppler ankle systolic pressure	-0.554	<0.001 §	1.043	0.004 §
Heart rate	0.052	0.333	1.037	0.157
Creatinine	-0.021	0.703	7.796	0.088
Creatinine clearance	0.052	0.339	0.975	0.174
Tobacco	0.079	0.142	1.027	0.014 §
Hypertension	0.051	0.339	0.571	0.467
Dyslipidemia	0.040	0.455	0.659	0.583
Diabetes	0.047	0.375	0.267	0.059
Setting	-0.019	0.719	3.522	0.082

Codification of dependent variables in sensitivity: 1: false negatives; 0: true positives; codification of independent variables: 1: male, primary care setting, hypertension, dyslipidemia and diabetes / 0: female, vascular setting, non-hypertension, non-dyslipidemia and non-diabetes.
ABI: Ankle Brachial Index; sig: significance.
§ Significant correlation at a point of 0.05.

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo or other proprietary information of the Publisher.

COPYRIGHT© 2017 EDIZIONI MINERVA MEDICA

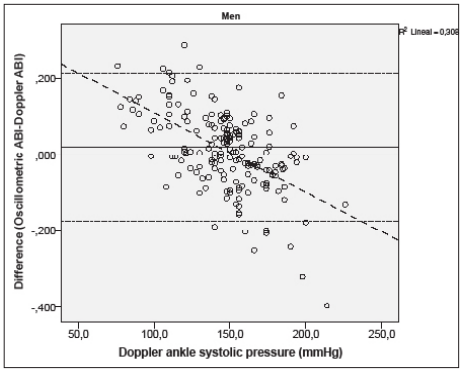


Figure 1.—Scatter plot of the differences between the oscillometric and Doppler Ankle Brachial Indexes according to Doppler ankle systolic pressure in men.
Black continuous line shows the mean difference; narrow-dashed lines show the limits of agreement (95% confidence interval); and wide-dashed line shows the linear regression.

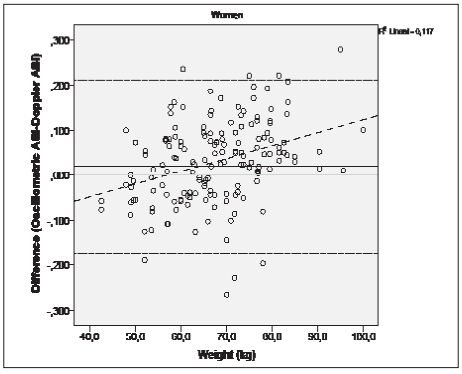


Figure 2.—Scatter plot of the differences between the oscillometric and Doppler Ankle Brachial Indexes according to weight in women.
Black continuous line shows the mean difference; narrow-dashed lines show the limits of agreement (95% confidence interval); and wide-dashed line shows the linear regression.

TABLE III.—*Multivariate linear regression of factors modifying differences between oscillometric and Doppler Ankle Brachial Indexes.*

	Not standardized coefficients	CI 95%		Significance	Standardized coefficients	R^2
		Low	High			
Global model						0.273
Constant	0.153	0.067	0.239	0.001		
Doppler ankle systolic pressure	-0.002	-0.003	-0.002	0.000	-0.548	0.198
Gender	-0.049	-0.069	-0.029	0.000	-0.250	0.216
Weight	0.002	0.001	0.002	0.000	0.230	0.256
Oscillometric brachial systolic pressure	0.001	0.000	0.001	0.004	0.147	0.273
Men model						0.344
Constant	0.010	-0.181	0.202	0.915		
Doppler ankle systolic pressure	-0.002	-0.003	-0.002	0.000	-0.610	0.302
Ankle circumference	0.010	0.003	0.017	0.004	0.176	0.328
Oscillometric brachial systolic pressure	0.001	0.000	0.002	0.037	0.136	0.344
Women model						0.209
Constant	0.069	-0.053	0.191	0.266		
Weight	0.003	0.002	0.004	0.000	0.351	0.108
Doppler ankle systolic pressure	-0.002	-0.002	-0.001	0.000	-0.318	0.209

Potential covariates introduced into the models were: abdominal circumference (cm), ankle circumference (cm), calf angle (radian), Doppler ankle systolic pressure (mmHg), oscillometric brachial systolic pressure (mmHg), tobacco (packs/year), weight (kg) and gender for the global model (1 male, 0 female).
CI: confidence interval.

Univariate and multivariate logistic regression models predicting for false negative rate in sensitivity

In the univariate logistic model, the rate of false negatives was correlated with the Doppler ankle pressure (Exp(β)=1.043, P=0.004) and tobacco —packs/year— (Exp(β)=1.027, P=0.014), (Table II). In the multivariate logistic model, covarying factors were tobacco —packs/year— (Exp(β)=1.049, P=0.002) and setting (Exp(β)=17.21, P=0.009) (R^2-Nagelkerke=0.393), (Table IV). Both in non-smokers and Vascular setting subgroups, the best cut-off in oscillometric ABI to diagnose PAD was 0.912, whilst in smokers and in Primary Care setting subgroups the best cut-off was 0.966.

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo or other proprietary information of the Publisher.

COPYRIGHT© 2017 EDIZIONI MINERVA MEDICA

TABLE IV.—*Multivariate logistic regression of factors modifying sensitivity in oscillometric Ankle Brachial Index to detect peripheral arterial disease.*

Model	Not standardized coeficients	CI 95%		Significance	Exp(β)
		Low	High		
Constant	-4.995			0.000	0.007
Tobacco	0.047	1.018	1.080	0.002	1.049
Setting	2.846	2.057	144.0	0.009	17.21

Model summary		
-2 log	R^2 Cox & Snell	R^2 Nagelkerke
42.082	0.253	0.393

Potential covariates introduced into the model were: creatinine (mg/dL), creatinine clearance (mL/min/1.73 m²), diabetes (1 Yes, 0 No), Doppler ankle systolic pressure (mmHg), heart rate (beats per minute), setting (1 Primary Care, 0 Vascular Service) and tobacco (packs/year).
Dichotomous outcome variable: 1, false negatives; 0, true positives.
CI: confidence interval.

Discussion

This observational study identified several factors influencing the sensitivity and agreement between the oscillometric ABI and the Doppler ABI, which theoretically could improve the diagnostic accuracy of the oscillometric ABI to detect and grade PAD. Doppler ankle systolic pressure, gender and weight were the main covariates influencing the agreement. In parallel, tobacco and setting influenced the lack of sensitivity for PAD diagnosis.

Doppler ankle pressure was the most important factor influencing the agreement, especially in men, in such a way that the oscillometric overestimated low pressures and underestimated high pressures. These findings are consistent with other reports [9, 21] and prove that the oscillometric ABI could misclassify PAD stages towards less severe ones and also show a lack of accuracy to detect calcification. A correction of the oscillometric ABI according to the Doppler ankle pressures would be possible. However, it seems impractical since Doppler is needed, and unnecessary because such a correction would not improve the discrimination of PAD. This may be the main utility of the oscillometric ABI, especially in primary care settings, where Doppler ABI can be inaccessible or inaccurate when performed by inexperienced practitioners.[22] Moreover, misclassification of PAD severity does not seem so important in Primary Care settings, as PAD patients will usually attend vascular clinics, where an accurate stratification of PAD severity will be made. A bias caused by regression towards the mean effect and mathematical coupling in studying the relation between change and initial value has been reported.[23] Thus, we cannot exclude that the correlation between differences (oscillometric ABI-Doppler ABI) and Doppler ankle pressures is falsely elevated. However, when applying Oldham's correction,[24] correlation remains significant, thus suggesting a real association.

Weight was another covariate influencing the agreement, especially in women, in such a way that the higher the weight, the higher the differences. Since this bias accounted for medium variability,[25] and with a uniform distribution of the bias across the range of weight, the correction of the oscillometric ABI values in women seems feasible. However, as it happened with Doppler ankle pressures, this covariate did not influence the ability of the oscillometric ABI to detect PAD.

According to the anatomy of the leg, higher ankle circumferences showed higher differences in men. This is in line with the findings in the arm, where smaller cuffs (or bigger arm circumferences) overestimate the pressure. This emphasizes the use of cuffs with a suitable size. In contrast to Mundt *et al.*,[10] neither the angle nor the circumference of the calf seem to influence the agreement, thus suggesting that conventional parallel cuffs can be appropriate for ABI measurements.

Sensitivity is perhaps the main limitation of the oscillometric ABI, limiting its use to rule out PAD. In our study, we found that tobacco and setting were significant factors explaining a lack of sensitivity.

According to sensitivity, the borderline values of the oscillometric ABI in Primary Care settings and smokers should indicate PAD, suggesting a cut-off for the oscillometric ABI of 0.966 in both groups. The odds ratio for a false negative result of the oscillometric ABI was 3.5 in the primary care center (sensitivity=71.9%) in comparison to the vascular service (sensitivity=90.0%). This marked spectrum effect [26] seems logical, because more prevalent and more severe —and thus more easily diagnosed— degree of PAD is expected in a vascular setting. Certainly, sensitivity was only moderate in the Primary Care setting, but as long as the diagnostic odds ratio (dOR) is high, the correction of the cut-off for detecting PAD (above 0.9) could contribute to a good accuracy of the oscillometer.

Paradoxically, in the population with a smoking habit, the OR for a false negative result of the oscillometric ABI was 3.3 in comparison with non-smokers. In

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo or other proprietary information of the Publisher.

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo or other proprietary information of the Publisher.

COPYRIGHT© 2017 EDIZIONI MINERVA MEDICA

theory, as it happens with vascular attendants, smokers should exhibit more severe PAD stages,[27] which would result in better sensitivity. In our study, a much better diagnostic performance of the oscillometric ABI in non-smokers *vs.* smokers (dOR: 989 *vs.* 55.7) may lie behind this better sensitivity.

Limitations of the study

Although stratification is a useful procedure to address heterogeneity between groups, it is limited by the sample size of the subgroups. Thus, a low value of some cells in 2x2 contingency table in non-smokers may bias the abovementioned association. Along with this, several limitations should be acknowledged in this study. An inherent limitation in a study design with bilateral examination is the study population. Since each leg was considered as an independent unit of analysis, demographic variables of the participants were duplicated for each of the legs. In addition, the regression models explain approximately 25-30% of the differences between the oscillometric and the Doppler methods. Thus, other unknown covariates may lie behind these differences. Moreover, although our study evaluates the contribution of the anatomy of the leg, it does not analyze its composition, which can be considered as a limitation. As bones, vessels, muscles and fat exhibit different physical properties potentially involved in the transmission of the oscillometric fluctuations,[28] and with men and women having different body composition, it would be interesting to perform magnetic resonance imaging or bioimpedance to know how leg composition influences the agreement.

The strength of this study is based on a prospective design and multivariate analysis. Multivariate models enable to know the relative relevance of many factors involved in an outcome variable, when these are numerous and closely related, as it happens in anatomical variables and cardiovascular risk factors. To estimate the real contribution of the aforementioned covariates, it would be interesting to cross-validate the models in different populations.

Conclusions

Our study identified several covariates accounting for the lack of agreement between the oscillometric and the Doppler ABI. In theory, the correction of the oscillometric ABI values according to these covariates could improve the agreement, making it a powerful tool for epidemiological purposes. However, since neither of these covariates explained a lack of sensitivity of the oscillometric ABI to detect PAD, such a correction seems unnecessary, especially in Primary Care settings, where discrimination of PAD (more than its gradation) might be the main utility of the oscillometric ABI.

In addition, the abovementioned correction would have some difficulties: Doppler ankle measurements are needed, the distribution of the bias is not always homogeneous across the variables (*i.e.* ankle circumference) and the magnitude of the bias is not always clinically relevant.

Setting and smoking status predicted a lack of sensitivity for diagnosing PAD, what suggests a cut-off above 0.9 in the oscillometric ABI to detect PAD in Primary Care populations and smokers.

References

1. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, *et al.* High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. Atherosclerosis 2004;172:95-105.
2. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, *et al.* Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Atherosclerosis 1997;131:115-25.
3. Fores Raurell R, Alzamora Sas MT, Baena Diez JM, Pera Blanco G, Toran Monserrat P, Ingla Mas J, *et al.* [Underdiagnosis of peripheral arterial disease in the Spanish population. ARTPER study]. Med Clin (Barc) 2010;135:306-9.
4. European Stroke O, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, *et al.* ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32:2851-906.
5. Kollias A, Xilomenos A, Protogerou A, Dimakakos E, Stergiou GS. Automated determination of the ankle-brachial index using an oscillometric blood pressure monitor: validation vs. Doppler measurement and cardiovascular risk factor profile. Hypertens Res 2011;34:825-30.
6. Verberk WJ, Kollias A, Stergiou GS. Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index: a systematic review and meta-analysis. Hypertens Res 2012;35:883-91.
7. Weatherley BD, Chambless LE, Heiss G, Catellier DJ, Ellison CR. The reliability of the ankle-brachial index in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study and the NHLBI Family Heart Study (FHS). BMC Cardiovasc Disord 2006;6:7.
8. Clairotte C, Retout S, Potier L, Roussel R, Escoubet B. Automated ankle-brachial pressure index measurement by clinical staff for peripheral arterial disease diagnosis in nondiabetic and diabetic patients. Diabetes Care 2009;32:1231-6.

COPYRIGHT© 2017 EDIZIONI MINERVA MEDICA

9. Korno M, Eldrup N, Sillesen H. Comparison of ankle-brachial index measured by an automated oscillometric apparatus with that by standard Doppler technique in vascular patients. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;38:610-5.
10. Mundt KA, Chambless LE, Burnham CB, Heiss G. Measuring ankle systolic blood pressure: validation of the Dinamap 1846 SX. Angiology 1992;43:555-66.
11. Takahashi O, Shimbo T, Rahman M, Okamoto S, Tanaka Y, Fukui T. Evaluation of cuff-wrapping methods for the determination of ankle blood pressure. Blood Press Monit 2006;11:21-6.
12. Wohlfahrt P, Ingrischova M, Krajcoviechova A, Palous D, Dolejsova M, Seidlerova J, *et al.* A novel oscillometric device for peripheral arterial disease screening in everyday practice. The Czech-post MONICA study. Int Angiol 2011;30:256-61.
13. Su HM, Lee KT, Chu CS, Lee MY, Lin TH, Voon WC, *et al.* Effects of heart rate on brachial-ankle pulse wave velocity and ankle-brachial pressure index in patients without significant organic heart disease. Angiology 2007;58:67-74.
14. London GM, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Stimpel M. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. Role of body height. Hypertension 1995;26:514-9.
15. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. J Clin Epidemiol 1992;45:1101-9.
16. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2013;310:2191-4.
17. Green SB. How Many Subjects Does It Take To Do A Regression Analysis. Multivariate Behav Res 1991;26:499-510.
18. Hsieh FY. Sample size tables for logistic regression. Stat Med 1989;8:795-802.
19. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41.
20. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, *et al.* Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2012;126:2890-909.
21. Wohlfahrt P, Palous D, Ingrischova M, Krajcoviechova A, Seidlerova J, Galovcova M, *et al.* A high ankle-brachial index is associated with increased aortic pulse wave velocity: the Czech post-MONICA study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011;18:790-6.
22. Vega J, Romani S, Garciperez FJ, Vicente L, Pacheco N, Zamorano J, *et al.* [Peripheral arterial disease: efficacy of the oscillometric method]. Rev Esp Cardiol 2011;64:619-21.
23. Tu YK, Gilthorpe MS. Revisiting the relation between change and initial value: a review and evaluation. Stat Med 2007;26:443-57.
24. Oldham P. Measurement in Medicine: the interpretation of numerical data. London: English Universities Press; 1968.
25. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Abingdon-on-Thames, UK: Routlegde; 1988.
26. Mulherin SA, Miller WC. Spectrum bias or spectrum effect? Subgroup variation in diagnostic test evaluation. Ann Intern Med 2002;137:598-602.
27. Fowler B, Jamrozik K, Norman P, Allen Y. Prevalence of peripheral arterial disease: persistence of excess risk in former smokers. Aust N Z J Public Health 2002;26:219-24.
28. Tabara Y, Igase M, Kido T, Ochi N, Miki T, Kohara K. Composition of lower extremity in relation to a high ankle-brachial index. J Hypertens 2009;27:167-73.

Authors' contributions.—Conceptualization: Ángel Herráiz-Adillo, Blanca Notario-Pacheco, Vicente Martínez-Vizcaíno; formal analysis: Ángel Herráiz-Adillo, Iván Cavero-Redondo, Celia Álvarez-Bueno, Diana P. Pozuelo-Carrascosa; methodology: Ángel Herráiz-Adillo, Blanca Notario-Pacheco, Vicente Martínez-Vizcaíno; resources: Blanca Notario-Pacheco, Vicente Martínez-Vizcaíno; supervision: Blanca Notario-Pacheco, Vicente Martínez-Vizcaíno; Writing original draft: Ángel Herráiz-Adillo, Iván Cavero-Redondo, Celia Álvarez-Bueno, Diana P. Pozuelo-Carrascosa; writing review and editing: Blanca Notario-Pacheco, Vicente Martínez-Vizcaíno.

Conflicts of interest.—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Congresses.—V Jornadas de Investigación en Atención Primaria de Castilla-La Mancha. 21-22/April/2017.

Acknowledgements.—We thank the Vascular Surgery Service of Virgen de la Luz Hospital (Cuenca, Spain) for its help in the recruitment of patients throughout this project.

Article first published online: September 8, 2017. - Manuscript accepted: July 25, 2017. - Manuscript received: June 15, 2017.

For supplementary materials, please see the online version of this article.

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo or other proprietary information of the Publisher.

COPYRIGHT© 2017 EDIZIONI MINERVA MEDICA

SUPPLEMENTARY MATERIALS

SUPPLEMENTARY TABLE I.—*The effect of Doppler ankle systolic blood pressure in Ankle Brachial Index differences according to gender.*

Percentile Doppler ankle systolic pressure	mmHg	Osc ABI	Doppler ABI	Difference Osc ABI - Doppler ABI	
		Mean	Mean	Mean	Standard deviation
Global					
25	<136	0.9990	0.9284	0.07058	0.09837
50	150	1.1227	1.0951	0.02751	0.08310
75	164	1.1259	1.1229	0.00291	0.08644
100	>164	1.1265	1.1527	-0.02618	0.09967
Men					
25	<131.5	0.9224	0.8349	0.0876	0.09437
50	150	1.1206	1.0992	0.0214	0.07142
75	166	1.1354	1.1547	-0.0192	0.08867
100	>166	1.1219	1.1830	-0.0612	0.10401
Women					
25	<139.5	1.0863	1.0244	0.0618	0.09896
50	152	1.1140	1.0802	0.0337	0.10132
75	164	1.1228	1.1082	0.0144	0.08002
100	>164	1.1229	1.1116	0.0113	0.07836

ABI: Ankle Brachial Index; Osc: oscillometric.

SUPPLEMENTARY TABLE II.—*The effect of weight in Ankle Brachial Index differences according to gender.*

Percentile weight	Kg	Osc ABI	Doppler ABI	Difference Osc ABI - Doppler ABI	
		Mean	Mean	Mean	Standard deviation
Global					
25	<64.5	1.0603	1.0507	0.0096	0.08863
50	73.2	1.0987	1.0828	0.0159	0.09871
75	82.3	1.1142	1.0877	0.0266	0.10096
100	>82.3	1.1053	1.0723	0.0329	0.09398
Men					
25	<70.0	1.0234	0.9919	0.0316	0.09780
50	80.6	1.0895	1.0937	-0.0041	0.10128
75	88.0	1.1178	1.1095	0.0082	0.10682
100	>88.0	1.0851	1.0706	0.0144	0.08510
Women					
25	<58.9	1.0918	1.0931	-0.0013	0.08422
50	67.4	1.1136	1.0980	0.0154	0.08213
75	75.7	1.1101	1.0790	0.0310	0.09986
100	>75.7	1.1328	1.0572	0.0756	0.08620

ABI: Ankle Brachial Index; Osc: oscillometric.

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo or other proprietary information of the Publisher.

COPYRIGHT© 2017 EDIZIONI MINERVA MEDICA

SUPPLEMENTARY TABLE III.—*The effect of ankle circumference in ankle brachial index differences according to gender.*

Percentile ankle circumference	Cm	Osc ABI	Doppler ABI	Difference Osc ABI - Doppler ABI	
		Mean	Mean	Mean	Standard deviation
Global					
25	<20.9	1.0768	1.0702	0.0066	0.1004
50	22.0	1.0923	1.0802	0.0120	0.1057
75	23.0	1.1048	1.0611	0.0438	0.0871
100	>23.0	1.1056	1.0812	0.0244	0.0932
Men					
25	<21.0	1.0378	1.0286	0.0094	0.1158
50	22.5	1.0481	1.0481	0.0000	0.1150
75	23.5	1.0972	1.0732	0.0241	0.0894
100	>23.5	1.1217	1.1086	0.0131	0.0939
Women					
25	<20.2	1.1051	1.0977	0.0074	0.0953
50	21.6	1.1266	1.1045	0.0221	0.0844
75	22.8	1.1399	1.0972	0.0425	0.0977
100	>22.8	1.0802	1.0343	0.0458	0.0848

ABI: Ankle Brachial Index; Osc: oscillometric.

SUPPLEMENTARY TABLE IV.—*The effect of oscillometric brachial systolic pressure in ankle brachial index differences according to gender.*

Percentile Osc brachial pressure	mmHg	Osc ABI	Doppler ABI	Difference Osc ABI - Doppler ABI	
		Mean	Mean	Mean	Standard deviation
Global					
25	<125.5	1.1588	1.1287	0.0300	0.0886
50	136.7	1.1162	1.0996	0.0166	0.0905
75	148.0	1.1070	1.0790	0.0280	0.0996
100	<148.0	1.0006	0.9915	0.0091	0.1111
Men					
25	<127.6	1.1572	1.1495	0.0078	0.1001
50	139.0	1.0881	1.0789	0.0093	0.0884
75	149.7	1.0692	1.0358	0.0334	0.0953
100	<149.7	0.9922	0.9955	-0.0033	0.1256
Women					
25	<122.0	1.1623	1.1193	0.0429	0.0815
50	135.2	1.1283	1.1125	0.0157	0.0945
75	146.1	1.1209	1.0708	0.0500	0.0879
100	>146.1	1.0402	1.0251	0.0150	0.0974

ABI: Ankle Brachial Index; Osc: oscillometric.

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo or other proprietary information of the Publisher.

4.4. Manuscrito 4

Título:
Simultaneous inter-arm and inter-leg systolic blood pressure differences to diagnose peripheral artery disease: a diagnostic accuracy study

Tipo:
Artículo original

Autores:
Ángel Herráiz-Adillo, Alba Soriano-Cano, José Alberto Martínez-Hortelano, Miriam Garrido-Miguel, Julián Ángel Mariana-Herráiz, Vicente Martínez-Vizcaíno, Blanca Notario-Pacheco

Publicado en:
Blood Pressure

Fecha de aceptación:
31 de Octubre 2017

BLOOD PRESSURE, 2017
https://doi.org/10.1080/08037051.2017.1400903

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL ARTICLE

Check for updates

Simultaneous inter-arm and inter-leg systolic blood pressure differences to diagnose peripheral artery disease: a diagnostic accuracy study

Ángel Herráiz-Adillo[a,b], Alba Soriano-Cano[b], José Alberto Martínez-Hortelano[b], Miriam Garrido-Miguel[b], Julián Ángel Mariana-Herráiz[b], Vicente Martínez-Vizcaíno[b,c] and Blanca Notario-Pacheco[b]

[a]Department of Primary Care, Health Service of Castilla-La Mancha (SESCAM), Tragacete, Spain; [b]Health and Social Research Center, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, Spain; [c]Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Talca, Chile

ABSTRACT

Purpose: Inter-arm systolic blood pressure differences (IASBPD) and inter-leg systolic blood pressure differences (ILSBPD) have arisen as potential tools to detect peripheral artery disease (PAD) and individuals at high cardiovascular risk. This study aims to evaluate the diagnostic accuracy of IASBPD and ILSBPD to detect PAD, and whether IASBPD or ILSBPD improves diagnostic accuracy of the oscillometric ankle-brachial index (ABI).

Materials and methods: In this prospective study, eligible for inclusion were consecutive adults, with at least one of the following cardiovascular risk factors: diabetes, dyslipidemia, hypertension, smoking habit or age ≥65. IASBPD, ILSBPD and ankle-brachial index (ABI) were measured in all participants through four-limb simultaneous oscillometric measurements and compared with Doppler ABI (reference test, positive cut-off: ≤0.9).

Results: Of 171 subjects included, PAD was confirmed in 23 and excluded in 148. Thirteen and 38 subjects had IASBPD and ILSBPD ≥10 mmHg, respectively. Pearson correlation with Doppler ABI of IASBPD and ILSBPD was 0.073 ($P = .343$) and −0.628 ($P < .001$), respectively. Diagnostic accuracy of an ILSBPD ≥10 mmHg to detect PAD was: sensitivity = 69.6% (95%CI = 48.6–90.5), specificity = 85.1% (79.1–91.2), diagnostic odds ratio (dOR) = 13.1 (4.8–35.5) and area under ROC curve (AUC) = 0.765 (0.616–0.915). IASBPD had an AUC = 0.532 (0.394–0.669), and oscillometric ABI had an AUC = 0.977 (0.950–1.000). The addition of ILSBPD to oscillometric ABI reduced dOR from 174.0 (38.3–789.9) to 34.4 (9.5–125.1). Similarly, the addition of IASBPD reduced dOR to 49.3 (14.6–167.0).

Conclusions: In a Primary Care population with ≥1 cardiovascular risk factors, ILSBPD showed acceptable diagnostic accuracy for PAD, whilst IASBPD accuracy was negligible. However, the combination of ILSBPD (or IASBPD) with oscillometric ABI did not improve the ability to detect PAD. Thus, oscillometer ABI seems to be preferable to detect PAD and individuals at high cardiovascular risk. ILSBPD could be uniquely recommended for the diagnosis of PAD when blood pressure measurements in upper limbs are not possible.

ARTICLE HISTORY
Received 15 September 2017
Revised 31 October 2017
Accepted 31 October 2017

KEYWORDS
Ankle-brachial index; blood pressure; inter-arm systolic blood pressure difference; inter-leg systolic blood pressure difference; peripheral artery disease; sensitivity; specificity

Downloaded by [83.41.183.164] at 04:00 10 November 2017

Introduction

Peripheral artery disease (PAD), a clinical indicator of widespread atherosclerosis, affects 16.8% of women and 19.8% of men in elderly population [1]. Although PAD is highly prevalent, only one third of PAD cases have typical symptoms [2,3]. This fact, along with Doppler ankle-brachial index (ABI) limitations—the non-invasive gold standard in PAD diagnosis—means that up to 80% of PAD patients remain underdiagnosed and undertreated. An aggressive therapy in such silent cohort, which is at high cardiovascular risk, could improve morbidity and mortality [4].

Usually defined as ≥10 mmHg, a high inter-arm systolic blood pressure difference (IASBPD), with a prevalence rising up to 19.6%, is a common finding in clinical settings [5]. Its recognition has implications, not only for an accurate diagnosis and management of hypertension, but also as a proxy marker for PAD [6]. Since the importance of bilateral brachial blood pressure measurements has been emphasized in routine clinical practice [7,8], IASBPD may be a feasible tool to diagnose PAD and patients at increased cardiovascular risk and mortality [9,10].

Automated blood pressure monitors based on oscillometry have shown great feasibility and good

CONTACT Vicente Martínez-Vizcaíno vicente.martinez@uclm.es Universidad de Castilla-La Mancha, Health and Social Research Center, Santa Teresa Jornet s/n, Cuenca, CP 16071, Spain

Supplemental data for this article can be accessed here.

© 2017 Informa UK Ltd, trading as Taylor & Francis Group

Downloaded by [83.41.183.164] at 04:00 10 November 2017

capacity to diagnose PAD [11,12]. Interestingly, they also allow the measurement of simultaneous IASBPD and inter-leg systolic blood pressure difference (ILSBPD). This is important, since a simultaneous technique when measuring IASBPD has shown a threefold increase in the prevalence of IASBPD in comparison to a consecutive technique [13]. In addition, these different techniques also bias the association of a high IASBPD with cardiovascular morbidity and mortality [6,14,15].

Like IASBPD, ILSBPD has proven to be closely related with PAD and may indicate high cardiovascular risk [6]. A meta-analysis dating back to 2015 showed that a simultaneously measured IASBPD $\geq$10 mmHg predicted PAD with a sensitivity of 16.6% and a specificity of 91.9% [6]. However, evidence regarding diagnostic accuracy and cut-offs of ILSBPD to detect PAD is needed. As lower limbs are more prone to be affected by PAD than upper limbs [16], we hypothesized that ILSBPD could be a better predictor for PAD than IASBPD. To our knowledge, this is the first work analysing diagnostic accuracy and optimal cut-offs for simultaneously measured IASBPD and ILSBPD in comparison to the Doppler ABI in a Primary Care population. A secondary aim was to analyze whether the addition of either IASPBPD or ILSBPD to the oscillometric ABI could improve the capacity of the oscillometer to detect PAD.

Material and methods

Design and participants

This prospective observational study aimed to compare IASBPD, ILSBPD and oscillometric ABI (index tests) and Doppler ABI (reference test) to detect PAD, and it fulfils the Standards for Reporting of Diagnosis Accuracy Group (STARD) [17,18], (Supplemental Chart 1). The study includes 174 consecutive subjects from the Primary Care Center of Tragacete (Cuenca, Spain), recruited from January 2015 to May 2016. Inclusion criteria were age $\geq$65 or subjects with at least one of the following cardiovascular risk factors: diabetes, dyslipidemia, hypertension or smoking habit (current or former). Exclusion criteria were: (i) ulceration or edema in the leg, (ii) atrial fibrillation, (iii) inability to tolerate supine position, (iv) morbid obesity and (v) refusal to sign the informed consent. This study was approved by the Clinic Investigation Ethic Committee of the Health Area of Cuenca (Spain), REG: 2015jPI0815. All participants were informed of the aim and procedures of the study giving written informed consent according to the general recommendations of the Declaration of Helsinki [19].

Statistical power

We hypothesized that a positive likelihood ratio (LR+) > 2.5 would have clinical value. In our study, following Simel's equation and according to i) a sensitivity to detect PAD of an ILSBPD $\geq$10 mmHg of 69%, ii) a specificity of 85%, and iii) a prevalence of PAD of 13.5%, a sample size of 171 subjects could assure that the 95% confidence interval (CI) excludes a LR + above 2.9 [20].

Variables

We recorded the following variables from electronic medical records or interviews: gender, age (years), most recent value of creatinine within last year (mg/dl), adjusted creatinine clearance (ml/min/1.73m^2) [21], tobacco (packs/year), hypertension, dyslipidemia and diabetes status. Additionally, we measured height (cm), weight (kg), body mass index (kg/m^2), heart rate (beats/minute), waist and hip circumference (cm) and waist-hip ratio by standardized procedures.

Reference test (doppler ABI) and index tests (IASBPD, ILSBPD and oscillometric ABI)

All the measurements were performed in a randomized order by a unique nurse with experience in ABI determinations, after all participants rested supine for 10 minutes. In both techniques (Doppler and oscillometric), the lower ABI between right and left legs was chosen, thus considering subjects (not legs) as the unit of analysis. It avoids duplication of both IASBPD and ILSBPD within each subject.

Doppler ABI was performed using i) a Ultrasonic-Pocket-Doppler-Edan-Sonotrax-Basic® with an 8 MHz probe and ii) a sphygmomanometer Riester-diplomat-presameter® with appropriate cuffs, according to a standardized protocol [22]. Doppler ABI calculation was: highest Doppler ankle systolic blood pressure (SBP) (dorsalis pedis or posterior tibial)/highest Doppler SBP between both arms. A Doppler ABI $\leq$0.9 was considered the reference test to diagnose PAD.

In oscillometric technique, two simultaneous and consecutive measurements on the four limbs were performed using four OMRON-M3® (HEM-7200E-Omron-Healthcare) with appropriate cuffs. The oscillometric ABI was calculated as: mean oscillometric SBP in the leg/mean oscillometric SBP in the arm

Downloaded by [83.41.183.164] at 04:00 10 November 2017

with the highest pressure. The cut-off for oscillometric ABI was also 0.9.

Brachial and leg SBP were measured simultaneously by oscillometry in both arms and legs during ABI measurements, and summarized as the average between first and second measurements. IASBPD was calculated as: absolute value of (right arm SBP – left arm SBP). ILSBPD was calculated as: absolute value of (right leg SBP – left leg SBP). In the oscillometric technique, when neither of the two consecutive measurements recorded any pressure (i.e. oscillometric error), the pressure was considered "0 mmHg" [12].

Statistical analyses

Normal distribution of variables was tested by both graphic (normal probability plot) and statistical (Kolmogorov-Smirnov test) procedures. Quantitative variables were compared using Student's *t*-test and Mann-Whitney U-test in normal and non-normal distributions, respectively. Qualitative variables were compared using Pearson X^2. A two-sided *P*-value $\leq$.05 was considered significant.

The correlation between Doppler ABI and both IASBPD and ILSBPD was estimated by Pearson correlation coefficient.

A new dichotomous combined variable ("IASBPD + oscillometric ABI") was created to evaluate whether the addition of IASBPD to the oscillometric ABI improves the capacity of the oscillometer to detect PAD. The result was considered positive when either IASBPD or oscillometric ABI were positive, and negative when both were negative. Similarly, we established a variable "ILSBPD + oscillometric ABI".

The diagnostic accuracy of the index tests (IASBPD, ILSBPD, oscillometric ABI, "IASBPD + oscillometric ABI" and "ILSBPD + oscillometric ABI') was assessed using sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV+), negative predictive value (PV–), (LR+), negative likelihood ratio (LR–), diagnostic odds ratio (dOR) and receiver operational characteristic (ROC) curves with 95% CIs. The area under ROC curves (AUC) were estimated through a nonparametric empirical approach, and the curves were compared using DeLong's test [23]. The best overall cut-offs were estimated using the Youden index. Statistical analyses were performed using IBM® SPSS® 20 and Medcalc® 15.2.2.

Results

From the 174 subjects (348 legs) that accepted to participate in the study, 3 subjects (6 legs) were excluded as having calcification (ABI >1.4) in both legs. Thus, 171 subjects (342 legs) were analyzed; mean age was 70.5 ± 13.6 years, and 87 (50.9%) were male. Seven subjects (4.1%) showed calcification in one leg. Two subjects (1.2%) had oscillometric errors in both legs, while 10 subjects (5.8%) had oscillometric errors in only one leg. Figures 1 and 2 depict the flow chart of the study; Table 1 depicts characteristics of the participants grouped by ILSBPD.

In our study, 13 (7.6%) and 1 (0.6%) out of 171 subjects had an IASBPD $\geq$10 and $\geq$15 mmHg, respectively. Similarly, 38 (22.2%), 23 (13.5%) and 11 (6.4%) out of 171 subjects had an ILSBPD $\geq$10, $\geq$15 and $\geq$20 mmHg, respectively.

Correlation of Doppler ABI with IASBPD and ILSBPD were 0.073 ($P = .343$) and −0.628 ($P < .001$), respectively.

Table 2 depicts the diagnostic performance of IASBPD, ILSBPD, oscillometric ABI, "IASBPD + oscillometric ABI" and "ILSBPD + oscillometric ABI') in comparison to Doppler ABI to detect PAD. For IASBPD, ILSBPD and oscillometric ABI, the AUCs for predicting PAD were 0.532 (95% CI: 0.394–0.669), 0.765 (95% CI: 0.616–0.915), and 0.977 (95% CI: 0.950–1.000), respectively, (Figure 3). Differences of AUCs were: IASBPD-ILSBPD: 0.234 (95% CI: 0.015–0.452), $P = .036$; IASBPD-oscillometric ABI: 0.445 (95% CI: 0.303–0.587), $P < .001$ and ILSBPD-oscillometric ABI: 0.212 (95% CI: 0.069–0.354), $P = .003$. "IASBPD + Oscillometric ABI" had a dOR = 49.3 (95% CI: 14.6–167.0), whilst "ILSBPD + Oscillometric ABI" had a dOR = 34.4 (9.5–125.1). The best cut-off for oscillometric ABI was 1.02 (sensitivity = 95.7% and specificity = 91.9%).

Figure 4 depicts interactive dot diagram for an ILSBPD $\geq$10 mmHg testing for PAD.

Discussion

This study analyzed the diagnostic accuracy of IASBPD and ILSBPD to detect PAD when compared to Doppler ABI as the reference test in a Primary Care population. Our results support that ILSBPD has acceptable diagnostic performance to diagnose PAD whilst IASBPD shows negligible capacity. The addition of either IASBPD or ILSBPD to the oscillometric ABI did not improve the diagnostic accuracy of the oscillometer to detect PAD.

In our study, ILSBPD identified PAD with a sensitivity and specificity of 69.6% and 85.1%, respectively. With a dOR of 13.1, in our population, the odds for a positive test among subjects with PAD would be 13 times higher than the odds for a positive test among

Downloaded by [83.41.183.164] at 04:00 10 November 2017

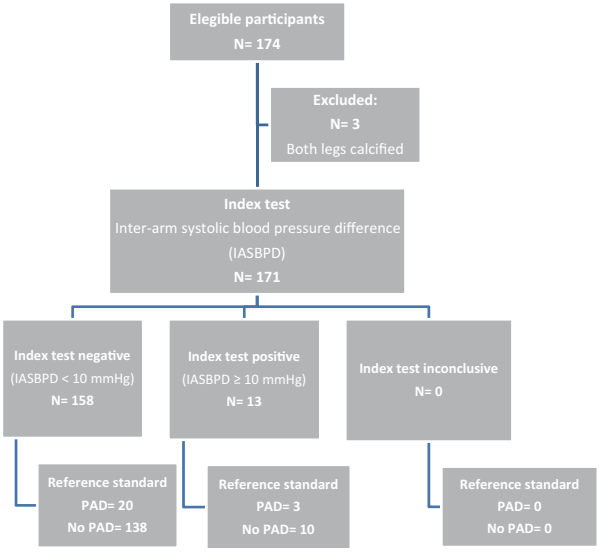


Figure 1. STARD flow chart of inter-arm systolic blood pressure difference (index test) to detect peripheral artery disease according to Doppler ankle-brachial index (reference standard). IASBPD: inter-arm systolic blood pressure difference, PAD: peripheral arterial disease.

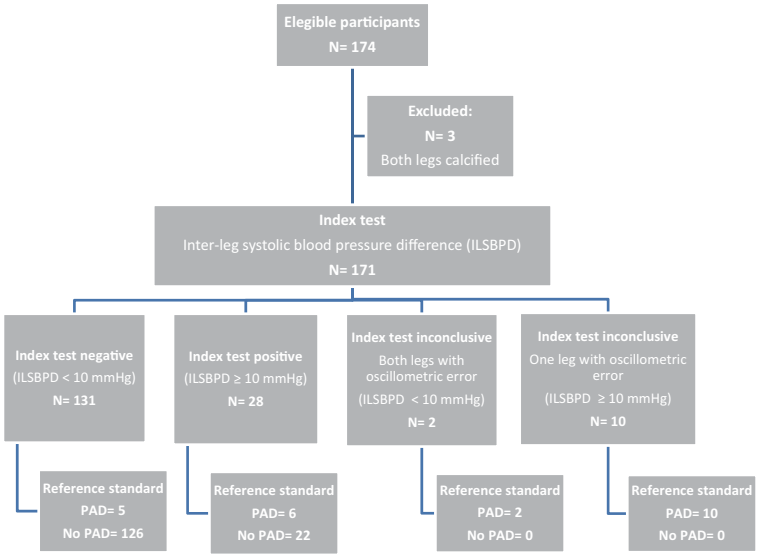


Figure 2. STARD flow chart of inter-leg systolic blood pressure difference (index test) to detect peripheral artery disease according to Doppler ankle-brachial index (reference standard). ILSBPD: inter-leg systolic blood pressure difference, PAD: peripheral arterial disease.

Table 1. Characteristics of the participants by inter-leg systolic blood pressure difference.

	All patients	Interleg SBP difference <10 mm Hg	Interleg SBP difference ≥10 mm Hg	*P* value
Sample size, subjects	171	133 (77.8%)	38 (22.2%)	
Gender (male)	87 (50.9%)	67 (50.4%)	20 (52.6%)	.806
Age (years)	70.5 ± 13.6	69.1 ± 13.8	75.7 ± 11.2	**.006**
Body mass index (kg/m^2)	28.7 ± 4.9	28.4 ± 4.5	29.8 ± 6.2	.194
Abdominal circumference (cm)	98.8 ± 12.8	97.8 ± 12.5	102.6 ± 13.1	**.045**
Waist-hip ratio	0.955 ± 0.080	0.947 ± 0.079	0.982 ± 0.075	**.021**
Heart rate (bpm)	68.8 ± 11.6	68.1 ± 11.3	71.0 ± 12.7	.319
Adjusted creatinine clearance (ml/min/1.73m^2)	76.1 ± 25.3	78.1 ± 25.2	68.8 ± 24.6	**.045**
Tobacco (packs/year)	13.7 ± 22.3	13.6 ± 22.1	13.9 ± 23.1	.884
Control arm systolic blood pressure	136.6 ± 16.9	136.0 ± 17.3	138.8 ± 15.6	.368
Obesity	62 (36.3%)	46 (34.8%)	16 (42.1%)	.413
Hypertension	114 (66.7%)	87 (65.4%)	27 (71.1%)	.515
Dyslipidemia	93 (54.4%)	70 (52.6%)	23 (60.5%)	.389
Diabetes	54 (31.6%)	35 (26.3%)	19 (50.0%)	**.006**
PAD, subjects	23 (13.5%)	7 (5.3%)	16 (42.1%)	**<.001**
Oscillometric ABI[a]	1.116 ± 0.104	1.179 ± 0.062	1.114 ± 0.105	**.023**
Doppler ABI[a]	1.096 ± 0.130	1.185 ± 0.076	1.093 ± 0.130	**.010**
Non-absolute IASBPD[b]	1.2 ± 5.0	1.1 ± 5.2	1.4 ± 4.1	.694
IASBPD	3.8 ± 3.4	3.9 ± 3.6	3.5 ± 2.5	.453
Non-absolute ILSBPD[b,c]	−1.6 ± 7.6	−1.0 ± 4.4	−4.42 ± 15.4	**.029**
ILSBPD[c]	5.6 ± 5.4	3.6 ± 2.6	14.8 ± 5.4	**<.001**

ABI: ankle-brachial index; bpm: beats per minute; IASBPD: inter-arm systolic blood pressure difference; ILSBPD: inter-leg systolic blood pressure difference; PAD: peripheral artery disease; SBP: systolic blood pressure.
Continuous variables: means ± standard deviations. Categorical variables: N and percentages. In bold: significant correlation at a point of 0.05.
[a]Legs with oscillometric errors or calcification were excluded, *N* = 321 legs.
[b]Non-absolute values are calculated as: right limb systolic pressure – left limb systolic pressure.
[c]Oscillometric errors excluded, *N* = 159 subjects.

Table 2. Diagnostic performance of peripheral artery disease indicators as compared with Doppler ankle-brachial index.

	IASBPD (PAD ≥10 mmHg)	ILSBPD (PAD ≥10 mmHg)	Oscillometric ABI (PAD ≤0.9)	'IASBPD + Oscillometric ABI'	'ILSBPD + Oscillometric ABI'
True positives	3	16	18	19	20
True negatives	138	126	145	135	124
False positives	10	22	3	13	24
False negatives	20	7	5	4	3
Sensitivity	13.0 (0.0–29.0)	69.6 (48.6–90.5)	78.3 (59.2-97.3)	82.6 (64.9–100.0)	87.0 (71.0–100.0)
Specificity	93.2 (88.9–97.6)	85.1 (79.1–91.2)	98.0 (95.4–100.0)	91.2 (86.3–96.1)	83.8 (77.5–90.1)
PV+	23.1 (0.0–49.8)	42.1 (25.1–59.1)	85.7 (68.4–100.0)	59.4 (40.8–77.9)	45.5 (29.6–61.3)
PV−	87.3 (81.8–92.8)	94.7 (90.6–98.9)	96.7 (93.5–99.9)	97.1 (94.0–100.0)	97.6 (94.6–100.0)
LR+	1.93 (0.57–6.49)	4.68 (2.92–7.49)	38.61 (12.34–120.79)	9.40 (5.42–16.33)	5.36 (3.60–7.99)
LR−	0.93 (0.79–1.10)	0.36 (0.19–0.67)	0.22 (0.10–0.48)	0.19 (0.08–0.47)	0.16 (0.05–0.45)
dOR	2.07 (0.5–8.1)	13.1 (4.8–35.5)	174.0 (38.3–789.9)	49.3 (14.6–167.0)	34.4 (9.5–125.1)
AUC	0.532 (0.394–0.669)	0.765 (0.616–0.915)	0.977 (0.950–1.000)	0.869 (0.775–0.963)	0.854 (0.767–0.941)
Best cut–off	≤1.25	>8.50	≤1.02	–	–

ABI: ankle-brachial index; AUC: area under receiver operating characteristic curve; dOR: diagnostic odds ratio; IASBPD: inter-arm systolic blood pressure difference; ILSBPD: inter-leg systolic blood pressure difference; LR+: positive likelihood ratio; LR: negative likelihood ratio; PAD: peripheral artery disease; PV+: positive predictive value; PV: negative predictive value.

Downloaded by [83.41.183.164] at 04:00 10 November 2017

subjects without PAD. The dOR is not influenced by the prevalence and synthesizes in a single value the diagnostic performance of a test. Just one example in order to contextualize the magnitude of this value, this dOR value would almost double that reported by exercise electrocardiography testing for coronary artery disease [24]. ILSBPD performed slightly better to confirm than to exclude the disease, with LR + close to 5.0 and specificity of 85.1%. Nevertheless, from a clinical perspective, and due to a relatively low prevalence of PAD, PV– would be better than PV+, in such a way that only approximately 5% of those testing negative in the test would have PAD condition (false negatives). As ILSBPD >10 mmHg seems to still have relatively low specificity and PV + compared to Doppler ABI, we suggest performing formal ABI in these patients. The best cut-off for ILSBPD in our study was 8.5 mmHg, which is close to that reported in a large study for ILSBPD testing for prevalent stroke [25].

An important difference between ILSBPD and IASBPD is that the latter should be performed in routine clinical practice, since bilateral arm measurements are recommended to accurately diagnose hypertension [7,8]. Thus, IASBPD would be a more feasible tool than ILSBPD to diagnose PAD. However, although

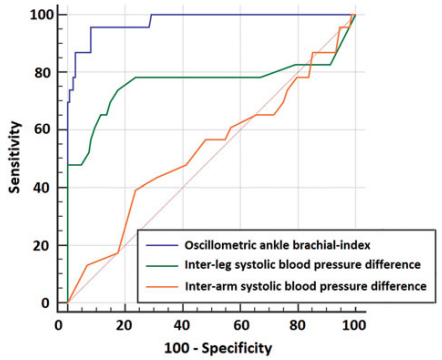


Figure 3. Hierarchical receiver operating characteristic curves for inter-arm systolic blood pressure differences, inter-leg systolic blood pressure differences and oscillometric ABI according to Doppler ankle brachial index (reference standard). Legend. Area under ROC curves for inter-arm systolic blood pressure difference, inter-leg systolic blood pressure difference, and oscillometric ankle brachial-index were 0.532 (95% CI: 0.394–0.669), 0.765 (95% CI: 0.616–0.915) and 0.977 (95% CI: 0.950–1.000), respectively.

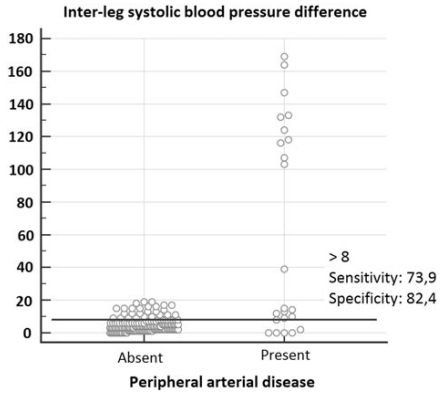


Figure 4. Interactive dot diagram for an inter-leg systolic blood pressure difference ≥10 mmHg testing for peripheral artery disease. Legend. Ten out of 10 unilateral leg oscillometric errors —with inter-leg systolic blood pressure differences ≥100 mmHg— were true positives for peripheral artery disease, increasing sensitivity from 54.6% to 69.6%.

the relation of an increased simultaneously measured IASBPD with PAD has been established [6], our study failed to prove it, with negligible capacity of an IASBPD ≥10 mmHg to detect PAD. The low estimates of sensitivity (13%) and specificity (93.2%) of an IASBPD ≥10 mmHg in our study are similar to those reported in a previous meta-analysis (sensitivity = 16.6%, specificity = 91.9%) [6].

Several meta-analyses have proved that sensitivity of oscillometric ABI is only moderate [11,12]. In the present study, oscillometric ABI showed excellent ability to ascertain PAD (specificity = 98%), and moderate-high sensitivity (78.3%). Despite the abovementioned acceptable diagnostic accuracy of ILSBPD, and considering the great feasibility of oscillometric ABI, perhaps the most relevant clinical questions would be whether: (1) ILSBPD is better than oscillometric ABI and (2) the addition of ILSPBPD improves the ability of oscillometric ABI to detect PAD. In this sense our data support that the diagnostic performance of oscillometric ABI was far better than ILSBPD. Moreover, combining oscillometric ABI with ILSBPD—considering PAD when either ILSBPD or oscillometric ABI are positive—did not improve the diagnostic accuracy of oscillometric ABI. The addition of ILSBPD to oscillometric ABI would certainly add two "true positives" (raising sensitivity from 78% to 87%), but at the expense of including 21 "false positives" (lowering specificity from 98% to 84%). As expected due to a negligible diagnostic accuracy, IASBPD neither improved the ability of the oscillometric ABI to detect PAD.

In simultaneous technique, two oscillometers are needed to perform ILSBPD; four are needed to perform oscillometric ABI. With a cost of 60–100 dollars per device, cost savings do not seem to justify the use of ILSBPD instead of oscillometric ABI. Moreover, oscillometric ABI can be calculated in almost the same time as ILSBPD [12]. Although an ILSBPD ≥10 mmHg suggests PAD (and thus individuals at very high cardiovascular risk) with reasonable certainty, ILSBPD may be only indicated when performing oscillometric ABI is impossible due to the incapacity of measuring blood pressure in upper limbs (cases of lymphedema, amputation or deformity).

Our study did not correlate with anatomical imaging (e.g. angiography). However, the physiological reason behind the capacity of IASBPD and ILSBPD to detect PAD may be that atherosclerosis is habitually not symmetrically distributed between right and left limbs [26]. Similarly, the more premature and severe atherosclerosis in lower limbs than in upper limbs [16] could explain the superiority of ILSBPD against IASBPD in a Primary Care population. However, a spectrum effect leading to low sensitivities of ILSBPD in very high cardiovascular risk populations may be expected due to: (1) the presence of bilateral oscillometric errors (with ILSBPD = 0 mmHg) caused by

Downloaded by [83.41.183.164] at 04:00 10 November 2017

Downloaded by [83.41.183.164] at 04:00 10 November 2017

bilateral severe PAD and (2) the presence of PAD, when the severity of the disease is comparable in both lower limbs. Hence, ILSBPD may perform better in Primary Care populations than in Vascular Service populations.

This study has some limitations that must be considered. Firstly, we used Doppler ABI as the reference standard. Although it is considered the non-invasive gold-standard, it has some limitations, especially regarding a lack of sensitivity [27]. IASBPD and ILSBPD should be ideally compared with digital subtraction angiography; however, this technique is invasive and may be ethically unjustifiable in a population with neither revascularization expectations nor very high cardiovascular burden. Secondly, it was impossible to blind the measurements between the oscillometer and Doppler, due to the fact that there was a single examiner; thus, diagnostic review bias could be expected. However, the analysis of the mean values of Doppler ABI, oscillometric ABI, IASBPD and ILSBPD and likelihood ratios did not show statistically significant differences between both groups according to the order of measurement. Thirdly, we used a technique based in four automated devices working at the same time, which avoids intra-observer bias and most of the variability in sequential SBP measurements due to short-term fluctuations. However, our technique cannot warrant perfect simultaneity, especially due to beat to beat and respirophasic SBP fluctuations. Nevertheless, a previous meta-analysis suggests that simultaneous measurements with regular oscillometers can be appropriate to measure arm and ankle SBP [28].

Conclusion

In a Primary Care population with $\geq$1 cardiovascular risk factors, ILSBPD showed acceptable diagnostic accuracy for PAD, whilst IASBPD accuracy was negligible. However, neither the addition of ILSBPD nor IASBPD improved the ability of oscillometric ABI to detect PAD. Thus, to detect PAD and individuals at high cardiovascular risk, oscillometric ABI seems to be preferable. ILSBPD could be useful when blood pressure measurements in upper limbs are not possible.

Acknowledgments

The authors thank M. Andrea Rodríguez-Pardo for English language assistance.

Disclosure statement

None declared.

ORCID

Ángel Herráiz-Adillo http://orcid.org/0000-0002-2691-0315
Vicente Martínez-Vizcaíno http://orcid.org/0000-0001-6121-7893

References

[1] Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. Atherosclerosis. 2004;172:95–105.
[2] Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32:2851–2906.
[3] Fores Raurell R, Alzamora Sas MT, Baena Diez JM, et al. [Underdiagnosis of peripheral arterial disease in the Spanish population. ARTPER study]. Med Clin (Barc). 2010;135:306–309.
[4] Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary. Vasc Med. 2017;22:Np1–Np43.
[5] Clark CE, Campbell JL, Evans PH, et al. Prevalence and clinical implications of the inter-arm blood pressure difference: a systematic review. J Hum Hypertens. 2006;20:923–931.
[6] Singh S, Sethi A, Singh M, et al. Simultaneously measured inter-arm and inter-leg systolic blood pressure differences and cardiovascular risk stratification: a systemic review and meta-analysis. JAm Soc Hypertens. 2015;9:640–650.
[7] Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Blood Press. 2007;16:135–232.
[8] Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. J Hum Hypertens. 2004;18:139–185.
[9] Aboyans V, Criqui MH, McDermott MM, et al. The vital prognosis of subclavian stenosis. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1540–1545.
[10] Weinberg I, Gona P, O'Donnell CJ, et al. The systolic blood pressure difference between arms and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study. Am J Med. 2014;127:209–215.
[11] Verberk WJ, Kollias A, Stergiou GS. Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index: a systematic review and meta-analysis. Hypertens Res. 2012;35:883–891.

[12] Herraiz-Adillo A, Cavero-Redondo I, Alvarez-Bueno C, Martinez-Vizcaino V, Pozuelo-Carrascosa DP, Notario-Pacheco B. The accuracy of an oscillometric ankle-brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract. 2017; (Epub 29 Aug 2017).

[13] Clark CE, Taylor RS, Shore AC, et al. Prevalence of systolic inter-arm differences in blood pressure for different primary care populations: systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract. 2016;66: e838–e847.

[14] Clark CE, Taylor RS, Shore AC, et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;379:905–914.

[15] Clark CE, Taylor RS, Butcher I, et al. Inter-arm blood pressure difference and mortality: a cohort study in an asymptomatic primary care population at elevated cardiovascular risk. Br J Gen Pract. 2016;66:e297–e308.

[16] Shadman R, Criqui MH, Bundens WP, et al. Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. J Am Coll Cardiol. 2004;44:618–623.

[17] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. Clin Chem. 2015;61: 1446–1452.

[18] Cohen JF, Korevaar DA, Gatsonis CA, et al. STARD for Abstracts: essential items for reporting diagnostic accuracy studies in journal or conference abstracts. BMJ. 2017;358:j3751

[19] World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310:2191–2194.

[20] Simel DL, Samsa GP, Matchar DB. Likelihood ratios with confidence: sample size estimation for diagnostic test studies. J Clin Epidemiol. 1991;44:763–770.

[21] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16: 31–41.

[22] Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2012;126: 2890–2909.

[23] DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics. 1988;44:837–845.

[24] Yin X, Wang J, Zheng W, et al. Diagnostic performance of coronary computed tomography angiography versus exercise electrocardiography for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. J Thorac Dis. 2016;8:1688–1696.

[25] Guo H, Sun F, Tian Y. OS 09-05 the interankle systolic blood pressure difference is an independent risk indicator of prevalent stroke in chinese adults: a cross-sectional study. J Hypertens. 2016;34(Suppl 1): e71.

[26] Muller-Buhl U, Klimm HD. Bilaterality and symmetry of peripheral arterial occlusive disease. 2003; p. 100–104.

[27] Dachun X, Jue L, Liling Z, et al. Sensitivity and specificity of the ankle–brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. Vasc Med. 2010;15:361–369.

[28] Verberk WJ, Kessels AG, Thien T. Blood pressure measurement method and inter-arm differences: a meta-analysis. Am J Hypertens. 2011;24:1201–1208.

Downloaded by [83.41.183.164] at 04:00 10 November 2017

4.5. Manuscrito 5

Título:
Simultaneous inter-arm and inter-leg systolic blood pressure differences to diagnose peripheral artery disease: a diagnostic accuracy study

Tipo:
Carta al editor

Autores:
Ángel Herráiz-Adillo, Alba Soriano-Cano, José Alberto Martínez-Hortelano, Miriam Garrido-Miguel, Julián Ángel Mariana-Herráiz, Vicente Martínez-Vizcaíno, Blanca Notario-Pacheco

Publicado en:
Blood Pressure

Fecha de aceptación:
6 de Diciembre 2017

BLOOD PRESSURE, 2017
https://doi.org/10.1080/08037051.2017.1415700

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

Check for updates

LETTER TO THE EDITOR

Simultaneous inter-arm and inter-leg systolic blood pressure differences to diagnose peripheral artery disease: a diagnostic accuracy study

Downloaded by [95.39.157.161] at 08:38 14 December 2017

Introduction

Henni et al. have commented our recently published paper about diagnostic performance of inter-leg systolic blood pressure difference (ILSBPD) to detect peripheral arterial disease (PAD) [1].

Firstly, Henni et al. noted that encoding absence of results on the automatic sphygmomanometer (i.e. "oscillometric errors") as a "zero mmHg" pressure induces a bias in the results, since this finding is not inherently associated to a low or absent value of pressure. Certainly, there are other factors that can lead to oscillometric errors, such as arrhythmia, movement during measurements, inaccurate wrapping of the cuff or calcification. However, in our study, patients with arrhythmia (specifically atrial fibrillation) were excluded from the analysis, so arrhythmia cannot be responsible for such oscillometric errors. Moreover, our automatic blood monitor displays specific icons when arrhythmia, movement during measurement or inaccurate wrapping of the cuff is detected, thus excluding these factors easily as the cause of oscillometric errors. Therefore, low pressure (and much less commonly calcification) is the main factor leading to oscillometric errors in our work.

With regard to calcification, Aboyans *et al.* reported that PAD coexists with calcified limbs in up to 80% of cases, suggesting that calcified limbs should be considered as PAD equivalents [2]. Thus, both in low ankle pressure and calcification, the inability of the oscillometer to record ankle pressure should be considered as a qualitative message of pathology, and encoding this as "zero mmHg" may be a preferable approach.

In the literature, there is evidence that the consideration of oscillometric errors as "zero mmHg" in the oscillometric ABI to detect PAD is a preferable approach. As Henni et al. commented, we proved, in a previous meta-analysis, that considering oscillometric errors as PAD equivalents ("zero mmHg approach") resulted in higher diagnostic accuracy at the expense of sensitivity of the oscillometric ABI to detect PAD [3]. In this sense, we also found that all but one of the 23 subjects with oscillometric errors that we analyzed in a previous work had either low ABI or calcification [4]. Similarly, Gómez-Huelgas et al. found that in all their 17 cases with oscillometric errors, the magnetic resonance angiography confirmed the presence of significant arterial stenosis (>50%) in the inferior members [5].

Begg et al. studied the influence of uninterpretability in diagnostic tests and reported that a relevant factor is the potential repeatability of the test, *i.e.* whether the cause of uninterpretability is a transient phenomenon or an inherent property of the subject [6]. In this sense, Henni *et al.* asked about the number of missing oscillometric results observed on one of the two recordings. Regarding PAD patients, 12 legs exhibited oscillometric errors in the two consecutive measurements and only 3 showed oscillometric errors in one measurement alone. Thus, double consecutive errors are far more common, indicating a condition which is usually linked to an inherent property of the subject (habitually low pressure), rather than an arbitrary finding. Therefore, oscillometric errors are (if not inherently, at least often) associated to a characteristic of the patient, and not inclusion (more than inclusion) of the oscillometric errors in the analysis would result in an uninterpretable results exclusion bias which would potentially bias sensitivity down and specificity up [7]. Specifically, in our work, if oscillometric errors are not considered, sensitivity would lower from 69.6% to 54.5% with no change in specificity.

Although we agree with Henni et al. that the consideration of oscillometric errors as "zero mmHg" infraestimates the real ankle pressure, thus overestimating ILSBPD, our study is designed as a diagnostic accuracy study, with no interest in the calibration or the level of agreement between oscillometric and Doppler ILSBPD. In response to Henni *et al.*, when only one of the two consecutive measurements had a missing value, the other value (and not the mean) was considered as the final value.

Second, as Henni et al. commented, predictive values (PV) are strongly dependent on the prevalence of the disease. The lower prevalences of PAD found in the two large studies commented by Henni et al. (4.5% and 7.6% vs. 13.5%) [8,9] can be explained by the lower mean age (56.0 and 64.7 vs. 70.5 years) and the lower prevalence of diabetes (15.0% and 15.7% vs. 31.6%), two factors closely related with PAD. First of all, it should be noted that the application of the sensitivity and the specificity of our test in populations with different characteristics may not be straightforward, if spectrum effect is present [10]. Henni et al. commented that as prevalence decreases, PV + would decrease with low capacity of the test to ascertain PAD. However, the inherent consequence would be that, as prevalence decreases,

PV– would increase with high capacity of the test to rule out PAD. Considering the great feasibility of the test, it may be better used as a "screening test" (to rule out the disease), rather than a "diagnostic test" (to rule in the disease). In this sense, ILSBPD would yield PV– of 98.3% and 97.1% in the abovementioned populations, with excellent capacity to rule out the disease.

Third, as Henni et al. commented, reference number 6 is incomplete. We apologize for the mistake. We agree with Henni et al. that PAD is a bilateral and systemic disease. However, in our work it can be read that "…atherosclerosis is habitually not symmetrically distributed between right and left limbs". We have never questioned PAD bilateralism, but its perfect symmetry.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

ORCID

Ángel Herráiz-Adillo http://orcid.org/0000-0002-2691-0315
Vicente Martínez-Vizcaíno http://orcid.org/0000-0001-6121-7893

References

[1] Herraiz-Adillo A, Soriano-Cano A, Martinez-Hortelano JA, et al. Simultaneous inter-arm and inter-leg systolic blood pressure differences to diagnose peripheral artery disease: a diagnostic accuracy study. Blood Press. 2017;26:1–8.
[2] Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, et al. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. JVasc Surg. 2008;48:1197–1203.
[3] Herraiz-Adillo A, Cavero-Redondo I, Alvarez-Bueno C, et al. The accuracy of an oscillometric ankle-brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract. 2017;71: doi: 10.1111/ijcp.12994.
[4] Herraiz-Adillo A, Martinez-Vizcaino V, Cavero-Redondo I, et al. Diagnostic accuracy study of an oscillometric ankle-brachial index in peripheral arterial disease: the influence of oscillometric errors and calcified legs. PLoS One. 2016;11:e0167408.
[5] Gomez-Huelgas R, Martinez-Gonzalez J, de Albornoz MC, et al. Automated ankle-brachial pressure index measurement by clinical staff for peripheral arterial disease diagnosis in nondiabetic and diabetic patients: response to Clairotte et al. Diabetes Care. 2010;33:e41.
[6] Begg CB, Greenes RA, Iglewicz B. The influence of uninterpretability on the assessment of diagnostic tests. J Chronic Dis. 1986;39:575–584.
[7] Kohn MA, Carpenter CR, Newman TB. Understanding the direction of bias in studies of diagnostic test accuracy. Acad Emerg Med. 2013;20:1194–1206.
[8] Alzamora MT, Fores R, Baena-Diez JM, et al. The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. BMC Public Health. 2010;10:38.
[9] Ramos R, Quesada M, Solanas P, et al. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;38:305–311.
[10] Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. N Engl J Med. 1978;299:926–930.

Ángel Herráiz-Adillo
Department of Primary Care, Health Service of Castilla-La Mancha (SESCAM), Tragacete, Cuenca, Spain
Health and Social Research Center, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, Spain

Alba Soriano-Cano
Health and Social Research Center, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, Spain

José Alberto Martínez-Hortelano
Health and Social Research Center, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, Spain

Miriam Garrido-Miguel
Health and Social Research Center, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, Spain

Julián Ángel Mariana-Herráiz
Health and Social Research Center, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, Spain

Vicente Martínez-Vizcaíno
Health and Social Research Center, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, Spain
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Talca, Chile
vicente.martinez@uclm.es

Blanca Notario-Pacheco
Health and Social Research Center, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, Spain

Received 5 December 2017; accepted 6 December 2017

© 2017 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

Downloaded by [95.39.157.161] at 08:38 14 December 2017

4.6. Manuscrito 6

Título:
Spectrum effect and spectrum bias in the oscillometric ankle brachial index for diagnosing peripheral arterial disease: clinical implications

Tipo:
Artículo original

Autores:
Ángel Herráiz-Adillo, Iván Cavero-Redondo, Celia Álvarez-Bueno, Johana Bidner, Vicente Martínez-Vizcaíno, Blanca Notario-Pacheco

Publicado en:
Atherosclerosis

Fecha de aceptación:
1 de Marzo 2018

Author's Personal Copy

Atherosclerosis 272 (2018) 8–13

Contents lists available at ScienceDirect

Atherosclerosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/atherosclerosis

Spectrum effect and spectrum bias in the oscillometric ankle brachial index to diagnose peripheral arterial disease: Clinical implications

Ángel Herráiz-Adillo [a, b], Iván Cavero-Redondo [a], Celia Álvarez-Bueno [a], Johana Bidner [a], Vicente Martínez-Vizcaíno [a, c, *], Blanca Notario-Pacheco [a]

[a] Universidad de Castilla-La Mancha, Social and Health Care Research Center, Cuenca, Spain
[b] Health Service of Castilla-La Mancha (SESCAM), Department of Primary Care, Tragacete, Cuenca, Spain
[c] Universidad Autónoma de Chile, Facultad de Ciencias de la Salud, Talca, Chile

ARTICLE INFO

Article history:
Received 16 January 2018
Received in revised form
23 February 2018
Accepted 1 March 2018
Available online 2 March 2018

Keywords:
Ankle-brachial index
Peripheral artery disease
Oscillometry
Spectrum bias
Spectrum effect

ABSTRACT

Background and aims: The diagnostic performance of the oscillometric ankle brachial index (ABI) to detect peripheral arterial disease (PAD) varies among populations, suggesting a spectrum effect. When this heterogeneity modifies post-test probabilities, a spectrum bias arises. This study evaluates the presence and influence of spectrum effect and spectrum bias on test performance and clinical decisions.
Methods: Oscillometric and Doppler ABI were compared in two settings: Primary-Care (333 legs) and Vascular-Service (41 legs). Spectrum effect was assessed using stratification and logistic regression, while spectrum bias was assessed through graphical and statistical tests based on predictive values and likelihood ratios, respectively.
Results: Across subgroups, sensitivity ranged from 61.5% to 90.9%, and specificity from 81.8% to 99.1%. Logistic regression confirmed a spectrum effect in setting, diabetes, smoking status and age (univariate), and setting and diabetes (multivariate model). The positive likelihood ratio ranged from 5.0 to 89.1 in subgroups, leading to a spectrum bias in diabetic, smoking (both subgroups) and age (both subgroups). Therefore, a positive test ruled in differently the disease across subgroups, with a high rate of false positives in diabetic, smoking and >75-year-old patients.
The negative likelihood ratio ranged from 0.09 to 0.39 in subgroups, with significant spectrum bias in Primary-Care patients, non-diabetics and smokers. Thus, in these subgroups, a negative test ruled out the disease with less certainty.
Conclusions: Spectrum effect and spectrum bias were found in oscillometric ABI to detect PAD, potentially affecting clinical decisions, especially for positive tests. Information about spectrum variables and the application of specific subgroups indicators are necessary.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Oscillometric ankle brachial index (ABI) is considered a useful tool to diagnose peripheral arterial disease (PAD) due to its high feasibility and acceptable diagnostic accuracy [1,2]. However, its performance varies greatly across different studies, with sensitivity ranging from 24% to 100% [3,4] and specificity from 87% to 100% [5,6]. Although the use of different oscillometric devices or the design of the study accounts for some of this heterogeneity, the characteristics of the population sample are also related to the diagnostic performance of a test.

The spectrum effect of a test, originally described in a landmark article by Ransohoff and Feinstein [7], is defined as a variation in sensitivity, specificity or both, across different subgroups. Pathological, clinical [8], co-morbid features [7] and care settings [9], along with the inherent variability of the disease process, have been described as sources of variability in the diagnostic performance of a test. For example, we can expect a higher sensitivity of the creatine kinase-MB test in extended myocardial infarctions, as they exhibit higher levels of enzymatic markers [10]. Thus, the entire sample estimate cannot be extrapolated to specific subgroups when heterogeneity is present, as this would bias subgroup estimates.

* Corresponding author. University of Castilla-La Mancha, Social and Health Care Research Center, Santa Teresa Jornet s/n, Cuenca, CP: 16071, Spain.
E-mail address: vicente.martinez@uclm.es (V. Martínez-Vizcaíno).

https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.003
0021-9150/© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

Author's Personal Copy

However, spectrum bias only occurs when a spectrum effect leads to a significant change in post-test probabilities (predictive values (PVs) or likelihood ratios (LRs)) of the target condition between the entire sample and a specific subgroup [11]. Knowledge of bias is important since it may affect clinical decisions. To avoid this bias, specific performance across subgroups should be calculated, instead of the overall performance [8]. As such, the Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy initiative recommends reporting variability of diagnostic performance across subgroups [12].

Apart from stratifying and estimating the specific sensitivities and specificities in each subgroup [8], different techniques have been proposed to objectively distinguish between spectrum effect and spectrum bias. Goehring et al. [11] proposed a graphical and analytical model based on specific subgroups *vs.* overall LRs; while Elie et al. [13] proposed a methodological framework based on multivariate logistic models, which addresses the problem of numerous and closely related covariates influencing diagnostic performance.

Diabetes has been identified as a potential factor influencing PAD diagnosis, in such a way that worse values in sensitivity and diagnostic odds ratio (DOR) have been described in diabetic patients than in population based samples [2,14]. However, the evidence about spectrum effect and spectrum bias in PAD diagnosis is not conclusive. Thus, this study aims to describe and quantify the potential spectrum effect and spectrum bias of the oscillometric ABI as compared with the Doppler ABI in detecting PAD, and assessing, where appropriate, its influence in clinical decisions.

2. Materials and methods

2.1. Design and participants

This cross-sectional study includes 197 consecutive subjects (394 legs) from two different settings: the Primary Care Centre of Tragacete and the Vascular Service of Virgen de la Luz Hospital, in Cuenca (Spain). The full details of the design have been published elsewhere [15]. In brief, in the first group, inclusion criteria were: age >65 or subjects with one or more cardiovascular risk factors: smoking status (current or former), hypertension, dyslipidemia and diabetes. The second group included subjects with suspected PAD (positive Edinburgh Claudication Questionnaire) [16]. In both groups, exclusion criteria were: i) edema or ulceration of the leg, ii) arm circumference <24 cm or >32 cm, iii) arrhythmia, iv) inability to tolerate the supine position, and v) refusal to sign the informed consent. After exclusions due to calcification (ABI >1.4), 333 legs (89%) were analyzed in the Primary Care setting and 41 (11%) in the Vascular Service setting.

This study was approved by the Clinic Investigation Ethics Committee of Health Area of Cuenca (Spain), all participants gave written informed consent according to the recommendations of the Declaration of Helsinki [17].

2.2. Variables

All participants were evaluated with both the oscillometric ABI (index test) and the Doppler ABI (non-invasive gold standard), defining PAD if ABI was ≤0.9. The incapacity of the oscillometric ABI to record a pressure (oscillometric error) was considered as PAD equivalent. Each leg was considered as an independent unit of analysis.

Doppler technique: The Doppler ABI was performed with the Ultrasonic-Pocket-Doppler-Edan-Sonotrax-Basic® and sphygmomanometer Riester-diplomat-presameter® with an adult cuff (arm circumference 24-32 cm), according to a standardized protocol [18]. The Doppler ABI calculation was: highest Doppler ankle pressure (dorsalis pedis or posterior tibial)/highest Doppler pressure in both arms.

Oscillometric technique: Two simultaneous and consecutive measurements on the four limbs were performed using four OMRON-M3 (HEM-7200-E-Omron Healthcare, Kyoto, Japan) with a pressure cuff of 146 × 446 mm. The oscillometric ABI was calculated as: mean of the leg oscillometric systolic pressures/mean of the oscillometric systolic pressures in the arm with the highest pressure.

Variables potentially accounting for spectrum effect or spectrum bias were collected from the electronic medical records or through interviews, including: setting (Primary Care *vs.* Vascular), diabetes, smoking status (packs/years of smoking <5*vs.* ≥5), hypertension, dyslipidemia, obesity (body mass index ≤30 *vs.* >30), gender and age (≤75 *vs.* >75 years old).

2.3. Statistical analysis

Diagnostic performance indicators —sensitivity, specificity, LR+, LR−, DOR and area under the receiver operating characteristic curve (AUC)— were calculated for the entire sample, as well as for all dichotomized variables that could potentially account for a spectrum effect or a spectrum bias. For sensitivity, specificity and LRs, 95% confidence intervals (95% CI) were calculated according to the Simel's method [19]. The best overall cut-off within each subgroup was calculated as that maximizing Youden's index.

To estimate the spectrum effect on sensitivity and specificity, logistic regression models were calculated according to the Coughlin's model [20]. The dichotomous result of the index test (oscillometric ABI) was defined as the dependent variable (Y), while disease status defined by the gold standard (Doppler ABI) was included as a dichotomous explanatory variable (X_1), along with the covariates defining each subgroup of interest. To test if the covariates affected sensitivity and specificity in a different way, interaction between covariates and the gold standard were included. The covariates which modified the diagnostic accuracy with a *p*-value ≤0.150 in the univariate model, along with the interactions between such covariates and the gold standard, were included in the multivariate logistic model [13].

To examine if a spectrum effect distorted post-test probabilities, leading to a spectrum bias, stratified graphical and statistical procedures, as suggested by Goehring et al. were applied [11]. In the graphs, post-test probabilities (Y axis) are represented as a function of pre-test probabilities (X axis) using Bayes' theorem. Curved black lines depict the overall post-test probabilities of having the disease when the test result is positive (PV+, Fig. 1) or negative (PV−, Fig. 2), according to the overall sensitivity and specificity. The different symbols represent post-test probabilities (PVs) in each subgroup of interest according to their specific sensitivities, specificities and prevalence. The higher the distance between each symbol and the reference line, the higher the spectrum bias. In the statistical procedure, the spectrum bias was calculated as the ratio of LR for the test result in a specific subgroup divided by the LR for the same test result for the entire sample, along with 95% CI using the Delta method [21]. When this ratio is close to unity, with the 95% CI including the value 1, there is no spectrum bias. Statistical analysis was performed using IBM® SPSS® 24 and Epidat® 3.1.

3. Results

After exclusions of calcified limbs, 374 legs were analyzed. Demographic characteristics of the participants are presented in Table 1.

In the univariate logistic model, spectrum effect was significant in setting ($p = 0.007$), diabetes ($p = 0.011$), age ($p = 0.038$) and

Author's Personal Copy

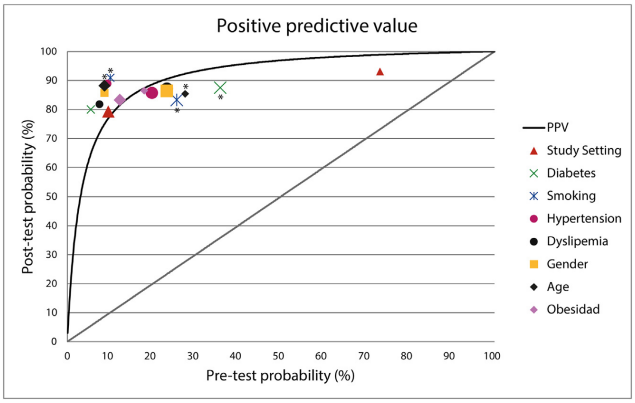


Fig. 1. Graphical test for spectrum bias.
Comparison of overall and subgroups positive predictive values (post-test probabilities) of oscillometric ankle brachial index (ABI) to detect peripheral arterial disease.
The overall positive predictive value (curved black line) was calculated using the overall sensitivities and specificities in the whole population. The symbols depict the positive predictive values for the dichotomized variables of interest. The big symbols correspond to those subgroups listed in Table 3 in the superior line (Primary Care setting, diabetics, smokers, hypertensive, dyslipidemia, obese, male and ≤75 years old). The small symbols correspond to those subgroups listed in Table 3 in the inferior line (Vascular setting, non-diabetics, non-smokers, non-hypertension, non-dyslipidemia, non-obesity, female and >75 years old). *Test for spectrum bias is significant.

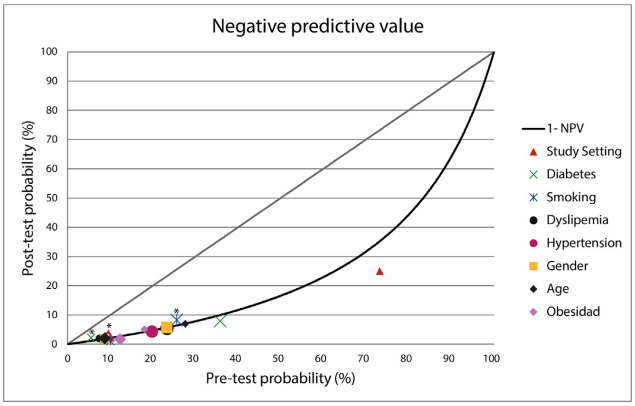


Fig. 2. Graphical test for spectrum bias.
Comparison of overall and subgroups negative predictive values (post-test probabilities) of oscillometric ankle brachial index (ABI) to detect peripheral arterial disease.
The overall negative predictive value (curved black line) was calculated using the overall sensitivities and specificities in the whole population. The symbols depict the negative predictive values for the dichotomized variables of interest. The big symbols correspond to those subgroups listed in Table 3 in the superior line (Primary Care setting, diabetics, smokers, hypertension, dyslipidemia, obesity, male and ≤75 years old). The small symbols correspond to those subgroups listed in Table 3 in the inferior line (Vascular setting, non-diabetics, non-smokers, non-hypertension, non-dyslipidemia, non-obesity, female and >75 years old). *Test for spectrum bias is significant.

smoking status ($p = 0.043$), whilst in the multivariate model, setting ($p = 0.001$) and diabetes ($p = 0.032$) showed a spectrum effect. Interaction between smoking status and Doppler ABI was significant in both models (univariate, $p = 0.014$; multivariate, $p = 0.035$), proving a different effect by smoking status in both sensitivity and specificity (Table 2).

Performance characteristics of oscillometric ABI for the entire sample, and across patient subgroups, along with spectrum bias tests, are shown in Table 3. The overall sensitivity and specificity were 80.6% (95% CI: 70.8%-90.5%) and 97.4% (95% CI: 95.7%-99.2%), respectively. Sensitivity and specificity varied across the different subgroups, sensitivity ranged from 61.5% (95% CI: 35.1%-88.0%) to 90.9% (95% CI: 78.9%-100%), and specificity from 81.8% (95% CI: 59.0%-100%) to 99.1% (95% CI: 97.9%-100%). Overall LR+ and LR− were 31.5 (95% CI: 15.7-63.0) and 0.20 (95% CI: 0.12-0.33), respectively. LRs varied across the different subgroups, LR+ ranged from 5.0 (95% CI: 1.4-17.4) to 89.1 (95% CI: 22.3-356.0), while LR– from 0.39 (95% CI: 0.20-0.77) to 0.09 (95% CI: 0.02-0.34).

A significant spectrum bias, calculated as the likelihood ratio for the test in the subgroup divided by the likelihood ratio for the entire sample, was found in the diabetic (95% CI ratio: −0.04-0.84), smoker (95% CI ratio: 0.03-0.89), non-smoker (95% CI ratio: 1.64-

Author's Personal Copy

Table 1
Characteristics of participants by place of origin.

	Total	Vascular Service	Primary Care Service	*p*-value
Sample size, legs	374	41 (11.0)	333 (89.0)	
Gender (male)	202 (54.0)	35 (17.3)	167 (82.7)	<**0.001**
Age (years)	70.8 ± 13.1	74.1 ± 9.3	70.4 ± 13.4	0.092
Weight (kg)	74.1 ± 14.5	76.5 ± 11.6	73.9 ± 14.8	0.271
Height (cm)	160.2 ± 9.3	162.2 ± 7.5	160.0 ± 9.5	0.146
BMI (kg/m^2)	28.8 ± 4.8	29.0 ± 3.6	28.8 ± 4.9	0.719
Waist-hip ratio	0.96 ± 0.08	1.00 ± 0.07	0.95 ± 0.08	<**0.001**
Heart rate (bpm)	69.3 ± 12.0	73.2 ± 14.5	68.8 ± 11.6	0.056
BMI ≥30	138 (37.2)	16 (40.0)	122 (36.9)	0.698
Hypertension	257 (68.7)	36 (87.8)	221 (66.4)	**0.005**
Dyslipidemia	215 (57.5)	33 (80.5)	182 (54.7)	**0.002**
Smoking status	156 (41.7)	35 (85.4)	121 (36.3)	<**0.001**
Diabetes	137 (36.6)	32 (78.0)	105 (31.5)	<**0.001**
PAD	62 (16.6)	30 (73.2)	32 (9.6)	<**0.001**
Oscillometric ABI	1.094 ± 0.13	0.866 ± 0.13	1.117 ± 0.10	<**0.001**
Doppler ABI	1.073 ± 0.15	0.840 ± 0.18	1.097 ± 0.13	<**0.001**

ABI: ankle brachial index; BMI: body mass index; bpm: beats per minute; PAD: peripheral arterial disease.
Continuous variables: means ± standard deviations.
Categorical variables: N and percentages.
In bold font, significant correlation at a point of 0.05.

Table 2
Univariable and multivariable regression models for sensitivity and specificity of the oscillometric ankle brachial index to detect peripheral arterial disease testing for spectrum effect.

Variables	Univariable		Multivariable	
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
	Main effect	Interaction	Main effect	Interaction
Setting	**0.007**	–	**0.001**	–
Diabetes	**0.011**	–	**0.032**	–
Smoke	**0.043**	**0.014**		**0.035**
Hypertension	0.225	–		–
Dyslipidemia	0.222	–		–
Obesity	0.940	–		–
Gender	0.167	–		–
Age	**0.038**	–		-

In bold font, significant test at a point of 0.05.
In interaction, only significant interactions are presented.

4.02), ≤75 years (95% CI ratio: 1.30-3.69) and >75 years (95% CI ratio: 0.06-0.92) subgroups in LR+; and in the Primary Care setting (95% CI ratio: 1.09-1.80), non-diabetic (95% CI ratio: 1.30-2.61) and smoker (95% CI ratio: 1.05-1.60) subgroups in LR–, respectively.

Finally, the ideal cut-offs for oscillometric ABI to detect PAD were systematically above 0.9, ranging from 0.913 in the Vascular setting and non-smoker subgroups to 1.075 in the non-hypertension subgroup.

Figs. 1 and 2 depict the PV+ and PV− for the entire sample (curved black line) and the different subgroups (symbols), respectively. For example, in Fig. 1, for a PAD pre-test probability of 35.8%, the PAD post-test probability in a positive test (oscillometric ABI) would be 94.6% in the entire sample, while it decreases to 87.5% in the diabetic subgroup.

Similarly, in Fig. 2, for a PAD pre-test probability of 73.2%, the post-test probability of a negative test (oscillometric ABI) would be 35.2% in the entire sample, while it decreases to 25.0% in the Vascular setting subgroup.

4. Discussion

This study aimed to evaluate the presence of spectrum effect (variation in sensitivity or specificity) and spectrum bias (spectrum effect leading to a variation in post-test probabilities) in oscillometric ABI as compared with the Doppler ABI in detecting PAD, evaluating their potential influence in clinical decisions. Our data show that sensitivity and specificity largely differed across subgroups, showing that setting and diabetes were the main variables implicated in a spectrum effect. These variables, along with smoking status and age, also led to spectrum bias, modifying post-test probabilities especially for a positive test result. These findings suggest that estimates from the entire sample should not be generalizable for the abovementioned subgroups.

Classically, it has been thought that sensitivity and specificity are independent of disease prevalence. However, this assertion is only true when it refers to a strictly dichotomous diagnosis with homogeneous misclassification probabilities given the true disease condition [22]. This is not the case for PAD, where a continuum between severe PAD and normality is expected. Therefore, higher sensitivities but lower specificities may be expected in populations comprising a higher cardiovascular risk burden, where more severe cases and a higher prevalence of PAD are expected [22,23]. A recent meta-analysis suggested this spectrum effect, where sensitivities and specificities in Primary Care, intermediate cardiovascular risk and Vascular units populations were as follow: 50%, 65% and 77%, and 97%, 92% and 91%, respectively [2].

In our study, this tendency was confirmed in most cardiovascular risk factors, showing a significant spectrum effect for these patient subgroups: setting, diabetes, smoking status and age. Of these, a multivariate model confirmed that setting and diabetes were "true modifiers", while the other covariates led to a spectrum effect only through their link to setting and diabetes. Thus, high sensitivities but low specificities are expected in patients with diabetes and those from Vascular Service settings.

Several authors [2,14,24] have found that diagnostic performance of ABI (both Doppler and oscillometric) is worse in diabetics than in non-diabetics, especially at the expense of sensitivity. The reason could be calcification, which turns arteries rigid and poorly compressible, making them difficult to collapse during cuff inflation. This fact would overestimate ankle pressure leading to a low sensitivity, especially in oscillometers [14]. Conversely, although we also found worse DOR in diabetics, sensitivity was higher in these patients. This suggests that spectrum effect may influence sensitivity more than the abovementioned calcification, leading to a better sensitivity.

The presence of a spectrum effect shows that not only different

Author's Personal Copy

Table 3
Diagnostic performance tests, spectrum bias tests and ideal cut-offs in the entire sample and subgroups.

	Variables	N (%)	Disease prevalence (%)	Sensitivity	Specificity	LR+	Ratio LR+ (95% CI)	LR−	Ratio LR− (95% CI)	DOR	AUC	Ideal cut-off
Global		374 (100)	62 (16.6)	80.6 (70.8-90.5)	97.4 (95.7-99.2)	31.5 (15.7-63.0)	1 (Referent)	0.20 (0.12-0.33)	1 (Referent)	157.2	0.967	0.966
Study setting	Primary care	333 (89)	32 (10)	71.9 (56.3-87.5)	98.0 (96.4-99.6)	36.1 (15.9-82.0)	1.15 (0.74-1.55)	0.29 (0.16-0.50)	**1.44 (1.09-1.80)**	125.6	0.960	0.966
	Vascular	41 (11)	30 (73)	90.0 (79.3-100)	81.8 (59.0-100)	5.0 (1.4-17.4)	0.16 (−1.05-1.36)	0.12 (0.04-0.37)	0.62 (−0.29-1.52)	40.5	0.903	0.913
Diabetes	Yes	137 (37)	49 (36)	85.7 (75.9-95.5)	93.2 (87.9-98.4)	12.6 (5.8-27.4)	**0.40 (−0.04-0.84)**	0.15 (0.08-0.31)	0.77 (0.37-1.17)	82.0	0.940	0.967
	No	237 (63)	13 (5)	61.5 (35.1-88.0)	99.1 (97.9-100)	68.9 (16.2-292.4)	2.19 (0.96-3.42)	0.39 (0.20-0.77)	**1.95 (1.30-2.61)**	177.6	0.978	0.963
Smoking	Yes	156 (42)	40 (26)	75.0 (61.6-88.4)	94.8 (90.8-98.9)	14.5 (6.5-32.3)	**0.46 (0.03-0.89)**	0.26 (0.15-0.45)	**1.33 (1.05-1.60)**	55.0	0.946	0.966
	No	218 (58)	22 (10)	90.9 (78.9-100)	99.0 (97.6-100)	89.1 (22.3-356.0)	**2.83 (1.64-4.02)**	0.09 (0.02-0.34)	0.46 (−0.69-1.61)	970.0	0.985	0.913
Hypertension	Yes	257 (69)	51 (20)	82.4 (71.9-92.8)	96.6 (94.1-99.1)	24.2 (11.6-50.8)	0.77 (0.49-1.05)	0.18 (0.10-0.33)	0.92 (0.64-1.20)	132.7	0.964	0.966
	No	117 (31)	11 (9)	72.7 (46.4-99.0)	99.1 (97.2-100)	77.1 (10.6-560.6)	2.45 (0.61-4.29)	0.28 (0.10-0.72)	1.39 (0.50-2.27)	280.0	0.971	1.075
Dyslipidemia	Yes	215 (57)	50 (23)	82.0 (71.4-92.6)	96.4 (93.5-99.2)	22.6 (10.2-50.0)	0.72 (0.31-1.13)	0.19 (0.10-0.34)	0.94 (0.66-1.22)	120.7	0.968	0.966
	No	159 (43)	12 (8)	75.0 (50.5-99.5)	98.6 (96.8-100)	55.1 (13.4-226.9)	1.75 (0.54-2.97)	0.25 (0.10-0.68)	1.28 (0.39-2.16)	217.5	0.949	0.967
Obesity	Yes	138 (37)	17 (12)	88.2 (72.9-100)	97.5 (94.8-100)	35.6 (11.5-110.3)	1.15 (0.25-2.04)	0.12 (0.03-0.44)	0.58 (−0.56-1.72)	295.0	0.948	0.913
	No	233 (63)	42 (18)	76.2 (63.3-89.1)	97.4 (95.1-99.6)	29.1 (12.1-70.3)	0.94 (0.40-1.47)	0.23 (0.14-0.40)	1.17 (0.91-1.43)	119.0	0.974	0.966
Gender	Male	202 (54)	47 (23)	80.9 (69.6-92.1)	96.1 (93.1-99.2)	20.9 (9.4-46.3)	0.66 (0.25-1.08)	0.20 (0.11-0.36)	1.00 (0.71-1.30)	104.9	0.966	0.966
	Female	172 (46)	15 (9)	80.0 (59.8-100)	98.7 (97.0-100)	62.8 (15.5-254.7)	2.00 (0.79-3.20)	0.20 (0.07-0.56)	1.02 (0.14-1.90)	310.0	0.966	1.039
Age	≤75 years	218 (58)	19 (9)	78.9 (60.6-97.3)	99.0 (97.6-100)	78.6 (19.4-318.0)	**2.50 (1.30-3.69)**	0.21 (0.09-0.51)	1.07 (0.35-1.79)	369.4	0.969	1.039
	>75 years	156 (42)	43 (28)	81.4 (69.8-93.0)	94.7 (90.6-98.8)	15.3 (6.9-33.8)	**0.49 (0.06-0.92)**	0.20 (0.10-0.37)	0.99 (0.63-1.34)	78.0	0.954	0.966

In bold font, significant test at 0.05.
AUC: area under the receiver operating characteristic curve; CI: confidence interval; DOR: diagnostic odds ratio; LR−: negative likelihood ratio; LR+: positive likelihood ratio; N: number of legs.

oscillometric devices, study design or bias [25], but also heterogeneity across different population samples account for the great variability in diagnostic performance of the oscillometric ABI to detect PAD in different systematic reviews [1,2]. This emphasizes that to determine the real usefulness of a test, this should be checked in a consecutive and relevant clinical population [26]. Violating this assumption may result in overestimation of the diagnostic performance that is highest in a case-control design with relative DOR up to 3.0 [27].

In line with the abovementioned statistical indexes, our graphical analysis showed that estimation of post-test probabilities (PV+) based on overall sensitivities and specificities largely differed from those resulting from the application of specific sensitivities and specificities in the different subgroups, suggesting a spectrum bias. Specifically, a positive test would indicate PAD with less certainty in the diabetic, smoker and >75 years subgroups, potentially increasing the rate of false positives, and leading these patients to further unnecessary evaluation. On the other hand, a positive test in the non-smoker and ≤75 years subgroups would increase the level of certainty about PAD presence.

For a negative test result, spectrum bias was significant in Primary Care, non-diabetic and smoker subgroups. However, as the graphical analysis depicts, except for Vascular setting, all PV− values of the subgroups were close to the overall line of PV−, showing that the application of overall *vs.* specific subgroups sensitivities and specificities would have little influence in clinical decisions. Thus, in this case, significant spectrum bias may not necessarily affect clinical decisions, as usually happens for an LR− bias in subgroups with a low prevalence of the disease (or an LR+ bias in subgroups with a high prevalence of the disease) [11]. However, as it can be seen when comparing both graphical analysis, PV− did not perform as well as PV+, since the overall summary line in PV− lies much closer to the diagonal. This fact, along with the LR− above 0.10 in almost all subgroups, suggests an only moderate capacity of the oscillometric ABI to rule out PAD. This is in line with the meta-analyses showing that, in general, specificity is much higher than sensitivity for oscillometric ABI to detect PAD [1,2]. Although the magnitude of spectrum bias in a negative test seems to be low, a negative test in Primary Care, non-diabetic and smoker subgroups rules out PAD with less certainty, potentially increasing the rate of false negatives.

The strength of the present work is its prospective design along with the use of several methods to assess both spectrum effect and spectrum bias. To test for spectrum effect, we used the multivariate logistic approach proposed by Coughlin et al. [20], which is not as limited as stratification by the sample size, especially with polytomous variables or when consecutive stratifications are performed. In addition, a multivariate approach takes into account the habitual close relation exhibited between variables accounting for spectrum effect, modelling a more realistic contribution by every variable.

Among the limitations of this study, it should be highlighted that, although we performed graphical and statistical procedures to objectively detect spectrum bias, the multivariate approach proposed by Janssens et al. [28] was not used, due to a high complexity of non-trivial regression models and bootstrapping techniques, along with the necessity of specific software.

Additionally, as each participants' leg was considered as an independent unit of analysis, there was duplication of information about demographic variables. This fact, along with a relatively small sample size limits the capacity of the study to find statistical associations and reduce the precision of the estimates. Therefore, it would be desirable to confirm these findings in larger populations. Finally, Doppler ABI was considered the non-invasive reference standard test [29,30]. However, it has some limitations, especially in calcified legs. Although oscillometric ABI should be ideally

Author's Personal Copy

compared with Digital Subtraction Angiography, Magnetic Resonance Angiography or Computed Tomographic Angiography, these techniques could be ethically unjustifiable in a population without a high burden of cardiovascular disease risk factors or revascularization expectations.

In conclusion, our study provides relevant information on the clinical use of oscillometric ABI in the diagnosis of PAD, since it shows that spectrum effect and spectrum bias are present, especially for positive tests. Although oscillometric ABI accurately rules in PAD in all subgroups, a high rate of false positives is expected in diabetic, smoking and >75-year-old patients. Similarly, more false negatives are expected in the Primary Care setting and in the non-diabetic population. Thus, information about spectrum variables and application of specific subgroups indicators are necessary.

Conflicts of interest

The authors declared they do not have anything to disclose regarding conflict of interest with respect to this manuscript.

Author contributions

Design of the study: A Herráiz-Adillo, B Notario-Pacheco, V Martínez-Vizcaíno. Formal analysis: A Herráiz-Adillo, I Cavero-Redondo, C Álvarez-Bueno. Writing of the original draft: A Herráiz-Adillo, V Martínez-Vizcaíno, J Bidner. Critical revision of the manuscript: A Herráiz-Adillo, B Notario-Pacheco, V Martínez-Vizcaíno, I Cavero-Redondo, C Álvarez-Bueno, J Bidner.

References

[1] W.J. Verberk, A. Kollias, G.S. Stergiou, Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index: a systematic review and meta-analysis, Hypertens. Res. 35 (9) (2012) 883–891.

[2] A. Herraiz-Adillo, I. Cavero-Redondo, C. Alvarez-Bueno, V. Martinez-Vizcaino, D.P. Pozuelo-Carrascosa, B. Notario-Pacheco, The accuracy of an oscillometric ankle-brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis, Int. J. Clin. Pract. 71 (9) (2017).

[3] C. Novo-García, et al., Determination of ankle-brachial index using a portable Doppler and a blood pressure measuring device in diabetic patients, Enfermeria Clinica 22 (4) (2012) 198–204.

[4] J.J. Arevalo-Manso, et al., Diagnostic accuracy of an automatic blood pressure device for ankle brachial index determination in ischemic stroke patients, Rev. Neurol. 55 (3) (2012) 129–136.

[5] J.L.T. Ena, G. Verdú, C.R. Argente, V.L. González, Accuracy of ankle brachial index obtained by automatic blood pressure measuring devices in patientes with diabetes mellitus, Diabetes Res. Clin. Pract. 92 (3) (2011) 329–336.

[6] I. Takahashi, et al., Comparison between oscillometric- and Doppler-ABI in elderly individuals, Vasc. Health Risk Manag. 9 (2013) 89–94.

[7] D.F. Ransohoff, A.R. Feinstein, Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests, N. Engl. J. Med. 299 (17) (1978) 926–930.

[8] S.A. Mulherin, W.C. Miller, Spectrum bias or spectrum effect? Subgroup variation in diagnostic test evaluation, Ann. Intern. Med. 137 (7) (2002) 598–602.

[9] R. Harper, D. Henson, B.C. Reeves, Appraising evaluations of screening/diagnostic tests: the importance of the study populations, Br. J. Ophthalmol. 84 (10) (2000) 1198–1202.

[10] T. Dohi, et al., Utility of peak creatine kinase-MB measurements in predicting myocardial infarct size, left ventricular dysfunction, and outcome after first anterior wall acute myocardial infarction (from the INFUSE-AMI trial), Am. J. Cardiol. 115 (5) (2015) 563–570.

[11] C. Goehring, A. Perrier, A. Morabia, Spectrum bias: a quantitative and graphical analysis of the variability of medical diagnostic test performance, Stat. Med. 23 (1) (2004) 125–135.

[12] P.M. Bossuyt, et al., STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies, Clin. Chem. 61 (12) (2015) 1446–1452.

[13] C. Elie, J. Coste, A methodological framework to distinguish spectrum effects from spectrum biases and to assess diagnostic and screening test accuracy for patient populations: application to the Papanicolaou cervical cancer smear test, BMC Med. Res. Meth. 8 (2008) 7.

[14] C. Clairotte, et al., Automated ankle-brachial pressure index measurement by clinical staff for peripheral arterial disease diagnosis in nondiabetic and diabetic patients, Diabetes Care 32 (7) (2009) 1231–1236.

[15] A. Herraiz-Adillo, et al., Diagnostic accuracy study of an oscillometric ankle-brachial index in peripheral arterial disease: the influence of oscillometric errors and calcified legs, PLoS One 11 (11) (2016) e0167408.

[16] G.C. Leng, F.G. Fowkes, The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys, J. Clin. Epidemiol. 45 (10) (1992) 1101–1109.

[17] World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects, Jama 310 (20) (2013) 2191–2194.

[18] V. Aboyans, et al., Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the american heart association, Circulation 126 (24) (2012) 2890–2909.

[19] D.L. Simel, G.P. Samsa, D.B. Matchar, Likelihood ratios with confidence: sample size estimation for diagnostic test studies, J. Clin. Epidemiol. 44 (8) (1991) 763–770.

[20] S.S. Coughlin, et al., The logistic modeling of sensitivity, specificity, and predictive value of a diagnostic test, J. Clin. Epidemiol. 45 (1) (1992) 1–7.

[21] C. Cox, in: T.C.P. Armitage (Ed.), Delta method. Encyclopedia of Biostatistics, Wiley, Chichester, U.K, 1998.

[22] H. Brenner, O. Gefeller, Variation of sensitivity, specificity, likelihood ratios and predictive values with disease prevalence, Stat. Med. 16 (9) (1997) 981–991.

[23] E. Selvin, T.P. Erlinger, Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000, Circulation 110 (6) (2004) 738–743.

[24] S. Ichihashi, et al., Validation study of automated oscillometric measurement of the ankle-brachial index for lower arterial occlusive disease by comparison with computed tomography angiography, Hypertens. Res. 37 (6) (2014) 591–594.

[25] P.M. Bossuyt, et al., The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration, Ann. Intern. Med. 138 (1) (2003) W1–W12.

[26] Y.T. van der Schouw, A.L. Verbeek, S.H. Ruijs, Guidelines for the assessment of new diagnostic tests, Invest. Radiol. 30 (6) (1995) 334–340.

[27] J.G. Lijmer, et al., Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests, Jama 282 (11) (1999) 1061–1066.

[28] A.C. Janssens, et al., A new logistic regression approach for the evaluation of diagnostic test results, Med. Decis. Making 25 (2) (2005) 168–177.

[29] T.W. Rooke, et al., 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline), Vasc. Med. 16 (6) (2011) 452–476.

[30] A.T. Hirsch, et al., ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the american association for vascular surgery/society for vascular surgery, society for cardiovascular angiography and interventions, society for vascular medicine and biology, society of interventional radiology, and the ACC/AHA Task force on practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease): endorsed by the american association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation; national heart, lung, and blood institute; society for vascular nursing; TransAtlantic inter-society consensus; and vascular disease foundation, Circulation 113 (11) (2006) e463–654.

4.7. Manuscrito 7

Título:
Physical examination to diagnose peripheral artery disease in a primary care population: a diagnostic accuracy study

Tipo:
Artículo original

Autores:
Ángel Herráiz-Adillo, Olga Piñar-Serrano, Julián Ángel Mariana-Herráiz, Vicente Martínez-Vizcaíno, Diana P. Pozuelo-Carrascosa, Blanca Notario-Pacheco

Enviado a:
International Journal of Clinical Practice

Fecha de envío:
22 de Marzo 2018

Decisición de la revista:
"Accept if suitably revised (minor revision)", 25 de Junio 2018

International Journal of Clinical Practice

THE INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE

Physical examination to screen for peripheral artery disease in a defined Primary Care population: a diagnostic accuracy study

For Peer Review Only

Journal:	*International Journal of Clinical Practice*
Manuscript ID	IJCP-03-18-0108.R1
Wiley - Manuscript type:	Original Paper
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Herráiz-Adillo, Ángel; Health Service of Castilla-La Mancha (SESCAM), Department of Primary Care Piñar-Serrano, Olga; Health Service of Castilla-La Mancha (SESCAM), Tragacete, Cuenca, Spain. , Deparment of Primary Care Mariana-Herráiz, Julián Ángel; Universidad de Castilla-La Mancha - Campus de Cuenca, Health and Social Research Center Martínez-Vizcaíno, Vicente; Universidad de Castilla-La Mancha - Campus de Cuenca, Health and Social Research Center; Universidad Autonoma de Chile Sede Talca, Facultad de Ciencias de la Salud Pozuelo-Carrascosa, Diana P.; Universidad de Castilla-La Mancha - Campus de Cuenca, Health and Social Research Center Notario-Pacheco, Blanca; Universidad de Castilla-La Mancha - Campus de Cuenca, Health and Social Research Center
Specialty area:	

SCHOLARONE™
Manuscripts

Title page

Title

Physical examination to screen for peripheral artery disease in a defined Primary Care population: a diagnostic accuracy study.

For Peer Review Only

Authors

Ángel Herráiz-Adillo, RN,[1,2] Olga Piñar-Serrano, MD,[1] Julián Ángel Mariana-Herráiz, RN,[2] Vicente Martínez-Vizcaíno, MD, PhD,[2,3] Diana Patricia Pozuelo-Carrascosa, RN,[2] Blanca Notario-Pacheco, RN, PhD,[2].

1 Department of Primary Care, Health Service of Castilla-La Mancha (SESCAM), Tragacete, Cuenca, Spain.

2 Universidad de Castilla-La Mancha. Health and Social Research Center, Cuenca, Spain.

3 Universidad Autónoma de Chile, Facultad de Ciencias de la Salud, Talca, Chile.

Corresponding author

Vicente Martínez-Vizcaíno. Universidad de Castilla-La Mancha, Health and Social Research Center. Santa Teresa Jornet s/n. Cuenca. CP: 16071. Spain.

E-mail: vicente.martinez@uclm.es

Phone: (34)-969179100. Fax: (34)-969 179178.

Disclosures

The authors declare that there is no conflict of interest.

Abstract

Introduction: Peripheral arterial disease (PAD) is an underdiagnosed prevalent disease which implies high cardiovascular risk. Professionals usually depend on physical examination to screen for PAD.

Objective: To assess the diagnostic accuracy of physical examination to screen for PAD in a rural Primary Care population with ≥1 cardiovascular risk factors.

Methods: Two experienced professionals (physician-nurse) performed pedal pulse palpation (grading as absent, reduced, normal or bounding), femoral bruit auscultation and calf circumference (index tests) comparing with Doppler ABI (reference test, positive cut-off: 0.9 ≥ABI ≥1.4) in 158 consecutive subjects.

Results: Out of 315 legs included, PAD was confirmed in 38 (12.1%) legs. Absent dorsalis pedis (DP) and posterior tibial (PT) pulses were found in 37 (11.7%) and 67 (21.3%) legs, respectively. When a positive test was set if DP or PT were absent, sensitivity was=86.8 (95%CI: 74.8-98.9), specificity=82.7 (95%CI: 78.0-87.3), likelihood ratio+=5.01 (95%CI: 3.77-6.67), likelihood ratio–=0.16 (95%CI: 0.07-0.36) and diagnostic odds ratio (dOR)=31.5 (95%CI: 11.7-84.8). Age, diabetes and calcification (ABI ≥1.4) influenced the rate of a false negative finding in pedal palpation. Physician-nurse weighted kappa coefficient was=0.649 (95% CI: 0.599-0.699). The presence of a femoral bruit auscultation had a dOR=3.8 (95%CI: 1.1-13.1), and a calf circumference <34.55 cm had a dOR=3.2 (95%CI: 1.6-6.4).

Conclusions and relevance: In a mainly asymptomatic Primary Care population, pedal pulse palpation was by far the best diagnostic test, with good diagnostic accuracy and inter-rater agreement. In view of a high sensitivity and capacity to rule out the disease, pedal pulse palpation could be performed as a screening test for PAD and individuals at high cardiovascular risk.

For Peer Review Only

What's known?

- Peripheral arterial disease (PAD) is a prevalent indicator of systemic atherosclerosis that remains deeply underdiagnosed and undertreated.
- The diagnostic accuracy of physical examination based on pedal pulse palpation greatly varies along the studies.
- Extrapolation of meta-analysis indicators may not be straightforward as diagnostic accuracy is influenced by the examiner's expertise, test cut-offs and patient characteristics.

What's new?

- When performed by experienced professionals in a mainly asymptomatic Primary Care population, pedal pulse palpation shows good diagnostic accuracy for PAD.
- The absence of both pedal pulses greatly increases the post-test probability of having PAD. Similarly, the presence of both pedal pulses moderately decreases the post-test probability.
- Diagnostic performance of bruit auscultation and calf circumference for PAD was poor. However, they may continue to take part in vascular examination due to their good feasibility, and association with systemic atherosclerosis or functional capacity.

For Peer Review Only

Introduction

Peripheral arterial disease (PAD) is a prevalent indicator of systemic atherosclerosis. When it is diagnosed by a Doppler ankle brachial index (ABI) ≤0.9, PAD affects 16.8% of women and 19.8% of men in a Primary Care population older than 65 years.[1] A Doppler ABI ≥1.4 due to medial artery calcification of the leg has also been considered as PAD equivalent,[2] thus the prevalence of PAD may have been previously underestimated. In addition, PAD implies high cardiovascular morbidity and all-cause mortality,[3] both in symptomatic and asymptomatic patients without clinical evidence of cardiovascular disease.[4] Thus, the guidelines of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association (ACCF/AHA) recommend the ABI as an office measurement in selected populations considered at high risk of cardiovascular disease.[5]

Regardless, PAD remains severely underdiagnosed. First, intermittent claudication, which is the most typical symptom in PAD disease, is only present in approximately one third of PAD patients. Second, PAD is often manifested with a great variety of atypical leg symptoms.[6] Third, Doppler ABI, which is considered the non-invasive gold standard in PAD diagnosis, has limitations, as it is time consuming and requires dedicated skills. Although oscillometric ABI has arisen as a promising tool in the screening of PAD because of great feasibility and acceptable diagnostic performance,[7] specific automated oscillometers are necessary, with a low implementation of the technique in routine clinical practice at the moment.

Because of underdiagnosis, PAD remains undertreated. Additionally, there is evidence that populations with PAD are being less intensively treated than those with coronary or cerebrovascular events,[8] despite a similar cardiovascular risk.[9]

Physical examination is a feasible (and in many cases the only possible) approach to diagnose PAD and to select patients needing further evaluations, especially in Primary Care centers. Several studies have analyzed the diagnostic performance of pedal pulse palpation and bruits auscultation in PAD diagnosis; however, diagnostic accuracy seems to be deeply influenced by the examiner's expertise, with vascular surgeons getting the best performance.[10] In this sense, Primary Care professionals may be in a key position to detect early PAD and individuals at high cardiovascular risk. Furthermore, a spectrum effect could influence diagnostic performance in

For Peer Review Only

populations with different cardiovascular risk profiles.[11] Therefore, determining the diagnostic performance of physical examination in specific populations and performed by particular examiners is important, as extrapolation of meta-analysis indicators may not be straightforward. Moreover, since PAD has been associated with a lower calf skeletal muscle area,[6] we hypothesize that calf circumference can be a potential tool in the diagnosis of PAD.

The aims of this study were: 1) to assess the reliability of physical examination (pedal pulse palpation, femoral bruit auscultation and calf circumference) in the diagnosis of PAD in a Primary Care population with ≥1 cardiovascular risk factors, and 2) to evaluate the level of agreement in pedal pulse palpation between nurse and physician in the diagnosis of PAD.

For Peer Review Only

Material and Methods

Design and participants

This cross-sectional observational study aimed to compare pedal pulse palpation, femoral bruit auscultation and calf circumference (index tests) and Doppler ABI (reference test) to diagnose PAD, and it fulfils the Standards for Reporting of Diagnosis Accuracy Group (STARD).[12] This study comprises 158 consecutive subjects (315 legs) recruited at the rural Primary Care Center of Tragacete (Cuenca, Spain) from January 2015 to May 2016. The Center staff consists of two physicians and two nurses attending a population of 778 inhabitants. Inclusion criteria were: subjects with ≥1 of the following cardiovascular risk factors: diabetes, dyslipidemia, hypertension, smoking habit (current or former) or age ≥65. Exclusion criteria were: i) ulceration in the leg impeding ABI or physical examination measurements, ii) incapacity to tolerate the supine position, iii) morbid obesity and iv) refusal to sign informed consent. Patients with cardio-cerebrovascular disease or PAD suspicion were not excluded. The study was approved by the Clinic Investigation Ethic Committee of the Health Area of Cuenca (Spain), REG: 2015jPI0815, and it fulfils the recommendations of the Declaration of Helsinki.[13] All participants were informed of the aim and the processes of the study by providing written informed consent.

Sample size

To diagnose PAD, the Viborg Vascular Screening trial reported a sensitivity of 71.7%, specificity of 72.3% and a prevalence of PAD of 12.1% when one or more pedal pulses were missing.[14] This prevalence is identical to that recorded in a previous study, which comprises a population with a similar risk profile of the present study.[15] A positive likelihood ratio (LR+)>2.0 was assumed to have clinical value. Following Simel's equation[16] and according to the abovementioned values of sensitivity, specificity and prevalence of PAD (0.9 ≥ABI ≥1.4), the minimum sample size would be 46 diseased and 273 non-diseased legs (total=320).

Variables

The following variables were recorded from interviews or electronic medical records: age (years), creatinine clearance normalized to 1.73 m2,[17] gender, tobacco (packs/year), and diabetes, dyslipidemia and hypertension condition. Diabetes was defined as fasting plasma glucose >125 mg/dl in two occasions, glycated hemoglobin ≥6.5% or use of antidiabetic medication. Dyslipidemia was defined as total cholesterol ≥220 mg/dl, triglycerides ≥150 mg/dl or use of hypolipemiant medication. Hypertension was defined as arterial blood pressure measured in a clinical setting persistently ≥140/90 mmHg, AMPA (Auto Monitoring of Arterial Pressure) or MAPA (Ambulatory Monitoring of Arterial Pressure) ≥135/85 mmHg or use of antihypertensive drugs. Further, height (cm), weight (kg), body mass index (BMI) (kg/m^2), heart rate (beats/minute), waist and hip circumference (cm) and waist-hip ratio were measured using standardized procedures.

Physical examination and Doppler ABI measurements

Pedal pulse palpation. After participants rested supine for 10 minutes, two experienced Primary Care professionals (a physician and a nurse) performed posterior tibial (PT) and dorsalis pedis (DP) pulse palpation before Doppler ABI measurements. Examiners were blind to each other's scores. Pedal pulses were graded as either absent (0/3) or present (reduced 1⁄3, normal 2⁄3 or bounding 3⁄3) according to the American Heart Association (AHA) guidelines.[18]

Femoral bruit auscultation. A physician auscultated the presence of any bruits in both femoral

For Peer Review Only

arteries grading them as absent or present.

Calf circumference. With patients standing, a nurse measured the calf circumference in the middle point of the gastrocnemius muscle, habitually the point with the highest calf circumference.

Doppler ABI measurements. Doppler ABI was performed after pedal pulse palpation by the same nurse highly trained in ABI measurements; thus, ABI measurements were not blinded to the nurse pulse palpation. Doppler ABI was performed according to the AHA protocol and calculated as: the highest Doppler ankle pressure (DP or PT)/the highest Doppler pressure between both arms.[19] When Doppler signal was not possible to be recorded in an artery, a systolic Doppler pressure equal to 0 mmHg was considered.

An Ultrasonic Pocket Doppler-Edan-Sonotrax-Basic (Shenzhen, China), with an 8 MHz probe and a Riester diplomat-presameter mercury sphygmomanometer (Jungingen, Germany) with an adult cuff (arm circumference 24±32 cm) were used. Since our study is interested in the circulation status of both legs, and not only in the overall cardiovascular risk of the patient, each leg was analyzed separately, thus sample size is n=315 legs. PAD condition was defined as 0.9 ≥Doppler ABI ≥1.4 and calcification as Doppler ABI ≥1.4.

Statistical analyses

Baseline characteristics for the PAD and the non-PAD groups were described using quantitative variables (compared using Student's t-test) and qualitative variables (compared using Pearson X^2). A two-sided p-value ≤0.05 was considered significant.

Predictors for a false negative or positive result in pedal pulse palpation were estimated using univariate and multivariate logistic regression, including classic cardiovascular risk factors and physical examination parameters as potential covariates. In the multivariate analysis, all potential covariates with significance in the univariate model ≤0.10 through a backward method were introduced.

The diagnostic accuracy of the index tests (pedal pulse palpation, femoral bruit and calf circumference) was assessed by sensitivity, specificity, positive predictive value (PV+), negative

For Peer Review Only

predictive value (PV–), LR+, negative likelihood ratio (LR–), diagnostic odds ratio (dOR) and Receiver Operating Characteristic (ROC) curves. Different cut-offs in pedal pulse palpation tests for PAD were assessed: i) positive if one or two pulses were missing in the foot, ii) positive if two pulses were missing in the foot, and iii) the point maximizing the Youden index recording pedal pulses as an ordinal variable consisting of the sum of both DP and PT (0/6, DP and PT are missed; 6/6, DP and PT are bounding). Similarly, in calf circumference, the cut-off for a positive test was set at the point maximizing the Youden index. A multivariate logistic regression analysis was performed to see if gender and BMI modified the ability of the calf circumference to predict PAD. In the auscultation of femoral bruits, the test was positive if any bruit was audible.

Inter-rater reliability in pedal pulse palpation was assessed by using Cohen´s kappa coefficient (0 absent, 1 present) and the linear weighted Cohen´s kappa coefficient (0 absent, 1 reduced, 2 normal and 3 bounding). Additionally, the area under the ROC curves (AUC) in each examiner was estimated through a nonparametric empirical approach, and the curves were compared using DeLong's test. Statistical analyses were performed using IBM®-SPSS®-20 and Medcalc®-15.2.2 software.

Results

Baseline characteristics. A total of 158 subjects (315 legs) were analyzed, mean age was 69.7 years and 50.2% of the participants were males. PAD was present in 38 (12.1%) legs, 27 (8.6%) legs had an ABI ≤0.9 and 11 (3.5%) legs had an ABI ≥1.4. Accordingly, 131 (82.9%) subjects had both normal legs, 8 (5.1%) subjects had both legs with an ABI ≤0.9, 3 (1.9%) subjects had both legs with an ABI ≥1.4, 11 (7.0%) subjects had one leg with an ABI ≤0.9 and 5 (3.2%) subjects had one leg with an ABI ≥1.4.

Table 1 summarizes the characteristics of the participants by PAD condition.

Pedal pulse palpation. An absent DP pulse was found in 37 (11.7%) legs. Of those, 18 (48.6%) legs had a normal ABI, 16 (43.2%) legs had an ABI ≤0.9 and 3 (8.1%) legs had an ABI

For Peer Review Only

≥1.4. An absent PT pulse was observed in 67 (21.3%) legs. Of those, 34 (50.7%) legs had a normal ABI, 24 (35.8%) legs had an ABI ≤0.9 and 9 (13.4%) legs had an ABI ≥1.4.

Figure 1 depicts the flow chart of the study according to the nurse´s pedal pulses palpation.

When DP and PT were palpable, the likelihood for a false-negative PAD case was 2.1%. When both pulses were graded as normal (2/3) or bounding (3/3), a false-negative PAD was found in 0.0% of the legs. No palpable pulses (neither DP nor PT) were associated with 82.6% of ABI-verified PAD.

Table 2 summarizes the diagnostic performance of suggested indicators of PAD in comparison to the Doppler ABI.

For PAD diagnosis and considering pulse palpation as the sum of DP and PT categorical pulses (0/6), the nurse´s AUC was 0.932 (95% Confidence Interval (CI): 0.893-0.970), while the physician´s AUC was 0.898 (95% CI: 0.851-0.945), p=0.056. The best cut-off for PAD diagnosis, considering the sum of both DP and PT pulses (0/6), was ≤2 in both the nurse's and the physician's exams. In both the nurse's and the physician's exams, PT pulse performed better than DP pulse (nurse´s DP AUC=0.827, nurse´s PT AUC=0.916, p=0.025; physician´s DP AUC=0.788, physician´s PT AUC=0.886, p=0.003), see Figure 2.

The nurse-physician binary kappa coefficients (absent/present) in DP and PT pulse palpation were 0.635 (95% CI: 0.498-0.772) and 0.716 (95% CI: 0.616-0.817), respectively. The nurse-physician weighted kappa coefficient in the sum of DP and PT pulses (0/6) was 0.649 (95% CI: 0.599-0.699).

Femoral bruit auscultation and calf circumference. A femoral bruit was present in 13 (4.1%) femoral arteries, 4 (11.4%) in the PAD group and 9 (3.3%) in the non-PAD group, (p<0.001). Consequently, 7 (4.4%) patients had femoral bruits (6 patients bilateral and 1 patient unilateral bruits). Of these 7 patients, 3 patients had PAD (1 bilateral PAD and two unilateral PAD).

After excluding calcified legs, the Doppler foot higher systolic pressure in subjects with a bruit in the femoral artery vs non-bruit were 132.5±17.7 mmHg and 151.0±22.5 mmHg (p=0.004).

In a multivariate analysis, calf circumference (Exp(B)=0.712, p=<0.001), gender (Exp(B)=3.431, p=0.002) and BMI (Exp(B)=1.154, p=0.010) had capacity to predict PAD. The ability of the calf

For Peer Review Only

circumference to predict PAD was higher in men (AUC: 0.671, p=0.006, best cut-off 34.10 cm) than in women (AUC: 0,648, p=0.103, best cut-off 35.65 cm).

The diagnostic performance indicators of femoral bruit auscultation and calf circumference are depicted in Table 2 and Figure 2.

Logistic regressions. In the multivariate model, age and calcification were the significant factors influencing the rate of a false negative test in pedal pulse palpation; see Supplementary Table 1.

Regarding DP and PT palpation, diabetes and age were the significant covariates influencing the rate of a false positive finding, respectively; see Supplementary Table 2 and 3.

Discussion

The present study analyzes the diagnostic performance of physical signs for PAD diagnosis in a defined Primary Care population with ≥1 cardiovascular risk factors. Pedal pulse palpation was by far the best diagnostic test, showing good diagnostic accuracy and inter-rater agreement. Thus, pedal pulse palpation, when performed by experienced staff in a mainly asymptomatic Primary Care population, is a reliable and feasible initial screening tool for PAD.

In our study, the dOR of the pedal pulse palpation test was 15.0. To contextualize the magnitude of this value, the dOR exhibited by the oscillometric ABI in a meta-analysis was 29.0.[7]

LR+ and LR– are considered the best parameters to rule in and rule out a disease, respectively. Tests with a value in LR+ >10 or a value in LR– <0.1 are considered good tests. However, the estimation of post-tests probabilities through LRs is not straightforward. In this sense, the McGee mnemotechnic rule gives valuable information: LRs– of 0.5, 0.2 and 0.1 reduce the post-test probabilities by 15%, 30% and 45%.[20] Similarly, LRs+ of 2, 5 and 10 increase the post-test probability by 15%, 30% and 45%. In our work, when the cut-off is set at being positive if one or two pedal pulses (DP or PT) are missed (a more sensitive cut-off), the LR– ranged from 0.16 to 0.36. It would reduce post-test probabilities approximately by 20-35%, thus, a negative test only moderately reduces the post-test probability of having PAD. Similarly, when the cut-off

For Peer Review Only

is set at being positive if both pedal pulses (DP and PT) are missed (a more specific cut-off), the LR+ ranged from 21.9 to 34.6. It would increase post-test probabilities far above 45%, thus, a positive test greatly increases the post-test probability of having PAD.[21]

In our wok, considering a prevalence of PAD of 12.1%, when DP and PT are present the likelihood of having PAD is approximately 2.1-4.7%. This drops to 0.0-0.6% when both pulses are normal or bounding. In the literature, there is controversy about the capacity of pedal pulses palpation to exclude PAD. This could be explained, as a meta-analysis reported, by a spectrum effect due to the different risk profile among populations, with a better discrimination capacity in symptomatic (vs asymptomatic) patients.[22] The Limburg PAOD Study, comprising 2,455 symptomatic individuals, also confirmed this finding, reporting that strong pulses of both foot arteries was the test with the highest PV– (97.7%), which suggests an excellent capacity to rule out the disease.[23] Additionally, the use of different cut-offs also modifies the theoretical discriminatory capacity, as can be seen in Table 2. In this sense, the EVADEC study found a null capacity of the test to exclude PAD when using a low sensitive cut-off (positive if both PD and PT are missed).[24] However, both the VIVA trial[14] and the Lipid Research Clinics[25] (although all three studies include asymptomatic populations) found good PV– when using high sensitive cut-offs. Despite the abovementioned heterogeneity in the cut-offs of the pedal pulse palpation tests, the AHA advocates for an ordinal scale grading pulse palpation as absent (0/3), reduced (1/3), normal (2/3) or bounding (3/3). In our study and considering the sum of DP and PT in an ordinal scale (0, both DP and PT are absent; 6 both DP and PT are bounding), the best cut-off in both the nurse's and the physician's tests was ≤2, with a very good diagnostic performance of the test (the nurse´s and the physician´s AUCs 0.932 and 0.898, respectively).

In general, in view of the very good specificity and LR+, the capacity of pedal pulse palpation to rule in the disease was high, in such a way that when both pulses are missed in a foot, the likelihood of PAD (i.e. PV+) is 82.6-75.0%. Although we found slightly better values in LR+ than other studies, our findings mainly agree with the literature.[22,24] Regarding predictive values, its strong dependence with the prevalence of the disease should be noted. Thus, the clinical value of the test can be different if this is used as a screening test (in asymptomatic) or as a diagnostic test (mainly in symptomatic populations). Our prevalence of PAD was 12.1%, which is similar to that reported in large asymptomatic population studies. Thus, despite the relatively

For Peer Review Only

small sample size of our study, the prevalence of PAD (and the subsequent determination of predictive values) can be considered robust.[14,24]

In our study, calcification was the main covariate explaining a lack of sensitivity of the pedal pulse palpation test. The physiological reason seems to be that calcified arteries, despite being rigid and poorly compressive, are still pulsatile in many cases. The VIVA trial found the same association between calcification and a false negative test, despite a lower presence of calcification.[14] This suggests that in populations with a high prevalence of diabetes, renal insufficiency or elderly, which are factors closely related with calcification, the sensitivity of the pedal pulse palpation to detect PAD may be lower than in populations with a low prevalence of calcification. The same analysis in the rate of a false positive result found that diabetes and age were the main covariates. In contrast with other works, neither obesity (due to deeper pulses)[14] nor a female gender (due to a small diameter of the vessels) had any capacity to explain a false positive finding.

Although a prevalence of congenitally absent DP pulse as high as 14.0% has been reported,[26] more recent studies reduce this value down to 2.7%.[27] In our study, the number of an absent pulse in non-PAD legs (false positive pulse) was higher in PT arteries than in DP arteries. This finding somehow questions the high prevalence of congenitally absent pulses classically reported, though it can also be explained by a more difficult palpation of the PT pulse in a deep groove between the medial malleolus and the Achilles tendon or by obesity.[14] Nevertheless, in both the nurse's and the physician's examination, the performance of the PT pulse was slightly (but statistically significant) better than the performance of the DP pulse, something that has also been reported in previous studies.[25]

A secondary aim of this study was to evaluate the level of agreement in pedal pulse palpation between the nurse and the physician in the diagnosis of PAD. In general, inter-rater agreement was good. A study found that the burden of work of the examiners greatly influences the level of agreement, with a worse concordance in busy clinics.[28] Further, mastering pedal pulse palpation needs a dedicated learning curve, with experienced observers obtaining higher levels of accuracy.[10] Therefore, our study proves that pedal pulse palpation could be a feasible and

For Peer Review Only

accurate diagnostic tool when it is performed by experienced professionals in a clinic without a heavy burden of work.

In our study, calf circumference had some utility to diagnose PAD. Although diagnostic accuracy was poor, in contrast with other tests, the learning curve is null and can be performed in just a few seconds with good feasibility. The physiological reason seems to be that PAD is related with a smaller calf muscle area even after adjusting for physical activity.[6] Since these physiological changes are associated with a reduced leg strength and functional capacity, calf circumference could be not only an indicator of PAD, but also an indicator of those with walking and functional impairment. In this sense, the presence of a calf circumference <34.55 cm had an OR=3.15 of having PAD. However, it should be noted that gender and BMI modify the diagnostic accuracy of this test, with men and slim participants exhibiting lower cut-offs.

In our study, the femoral bruit capacity to ascertain the PAD was extremely low, and the capacity to exclude the disease was negligible. Nevertheless, although a femoral bruit was not follow by PAD in 70% of the legs, it usually implies the presence of atherosclerotic plaque, which should always be considered as a pathological finding meriting further evaluation and aggressive control of cardiovascular risk factors. Therefore, femoral auscultation should continue to be part of screening clinical examination for prognostic purposes. The low diagnostic accuracy of femoral bruit auscultation in our study can be explained, with the result of a meta-analysis,[22] because we only analyzed the femoral pulse (others include iliac and popliteal, which theoretically improves sensitivity) and because we mainly analyzed asymptomatic patients, which reduces the diagnostic accuracy of the test.

This study has some limitations. First, we used Doppler ABI as the reference standard test for PAD. Although it is considered the non-invasive gold-standard test, its diagnostic accuracy is not perfect as compared with invasive tests such as digital subtraction angiography. However, the use of such a test could be ethically unjustifiable in a population without revascularization expectations. In addition, despite our study fulfils AHA protocol,[19] only one set of measurements was performed in Doppler ABI. Repeated measures would have improved reliability of Doppler ABI, especially in the “grey zone” (0.8 <ABI <1.1). Second, due to experienced staff constraints, pedal pulse palpation and Doppler ABI were performed by the same nurse; hence ABI

For Peer Review Only

measurements were not blinded with a potential risk of diagnostic review bias. However, as the calculation of Doppler ABI is not straightforward (7 measurements are needed) and pulse palpation necessarily precedes the Doppler ABI technique, the risk of bias seems low. In addition, we performed pulse palpation before Doppler because, regarding the nature of both tests, bias in palpation when Doppler is known (test review bias) seems far higher than bias in Doppler when palpation is known (diagnostic review bias). Third, since each leg was considered a different unit of analysis, the demographic variables of the patients were duplicated for each of the legs in the regression models.

Conclusion

In a mainly asymptomatic Primary Care population with ≥1 cardiovascular risk factors, either performed by an experienced nurse or physician, pedal pulse palpation was a reliable and feasible initial screening tool for the diagnosis of PAD. In view of an excellent PV–, those without normal or bounding DP and PT pulses should be referred for further evaluation of PAD. The sensitivity of the test was reduced in calcified legs. Although the diagnostic performance of femoral bruit auscultation and calf circumference was poor, its association with systemic atherosclerosis and functional impairment could have added value, especially considering their great feasibility. Thus, physical signs should remain part of the routine vascular physical examination, which could discover asymptomatic patients at risk for PAD and increased cardiovascular risk and mortality. In addition, we did not perform in the analysis any correction by the potential correlation of right vs left legs.

For Peer Review Only

Funding

None

Acknowledgements

None

Author contributions

Ángel Herráiz-Adillo: concept/design, statistics, data analysis/interpretation, critical revision, writing (original draft), approval of article.

Olga Piñar-Serrano: data collection, critical revision, writing (original draft), approval of article.

Julián Ángel Mariana-Herráiz: critical revision, writing (original draft), approval of article.

Vicente Martínez-Vizcaíno: concept/design, statistics, critical revision, writing (review), approval of article.

Diana P. Pozuelo-Carrascosa: critical revision, writing (original draft), approval of article.

Blanca Notario-Pacheco: concept/design, critical revision, writing (review), approval of article.

For Peer Review Only

References

1. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis.* 2004;172(1):95-105.
2. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *Journal of Vascular Surgery.* 2008;48(5):1197-1203.
3. Diehm C, Lange S, Darius H, et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J.* 2006;27(14):1743-1749.
4. Criqui MH, Denenberg JO. The generalized nature of atherosclerosis: how peripheral arterial disease may predict adverse events from coronary artery disease. *Vasc Med.* 1998;3(3):241-245.
5. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline). *Vasc Med.* 2011;16(6):452-476.
6. McDermott MM. Lower extremity manifestations of peripheral artery disease: the pathophysiologic and functional implications of leg ischemia. *Circ Res.* 2015;116(9):1540-1550.
7. Herráiz-Adillo Á, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Martínez-Vizcaíno V, Pozuelo-Carrascosa DP, Notario-Pacheco B. The accuracy of an oscillometric ankle-brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. In. International Journal of Clinical Practice.
8. Lange S, Diehm C, Darius H, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112(10):566-573.
9. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015;116(9):1509-1526.
10. Brearley S, Shearman CP, Simms MH. Peripheral pulse palpation: an unreliable physical sign. *Ann R Coll Surg Engl.* 1992;74(3):169-171.

For Peer Review Only

11. Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *N Engl J Med.* 1978;299(17):926-930.
12. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies. *Clin Chem.* 2015;61(12):1446-1452.
13. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama.* 2013;310(20):2191-2194.
14. Londero LS, Lindholt JS, Thomsen MD, Hoegh A. Pulse palpation is an effective method for population-based screening to exclude peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2016;63(5):1305-1310.
15. Herraiz-Adillo A, Martinez-Vizcaino V, Cavero-Redondo I, Alvarez-Bueno C, Garrido-Miguel M, Notario-Pacheco B. Diagnostic Accuracy Study of an Oscillometric Ankle-Brachial Index in Peripheral Arterial Disease: The Influence of Oscillometric Errors and Calcified Legs. *PLoS One.* 2016;11(11):e0167408.
16. Simel DL, Samsa GP, Matchar DB. Likelihood ratios with confidence: sample size estimation for diagnostic test studies. *J Clin Epidemiol.* 1991;44(8):763-770.
17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
18. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation.* 2006;113(11):e463-654.

For Peer Review Only

19. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(24):2890-2909.

20. McGee S. Simplifying likelihood ratios. *J Gen Intern Med.* 2002;17(8):646-649.

21. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama.* 1994;271(9):703-707.

22. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *Jama.* 2006;295(5):536-546.

23. Stoffers HE, Kester AD, Kaiser V, Rinkens PE, Knottnerus JA. Diagnostic value of signs and symptoms associated with peripheral arterial occlusive disease seen in general practice: a multivariable approach. *Med Decis Making.* 1997;17(1):61-70.

24. Cournot M, Boccalon H, Cambou JP, et al. Accuracy of the screening physical examination to identify subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in asymptomatic subjects. *Journal of Vascular Surgery.* 2007;46(6):1215-1221.

25. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation.* 1985;71(3):516-522.

26. Barnhorst DA, Barner HB. Prevalence of congenitally absent pedal pulses. *N Engl J Med.* 1968;278(5):264-265.

27. Robertson GS, Ristic CD, Bullen BR. The incidence of congenitally absent foot pulses. *Ann R Coll Surg Engl.* 1990;72(2):99-100.

28. Lundin M, Wiksten JP, Peräkylä T, et al. Distal pulse palpation: Is it reliable? *World Journal of Surgery.* 1999;23(3):252-255.

For Peer Review Only

Figures

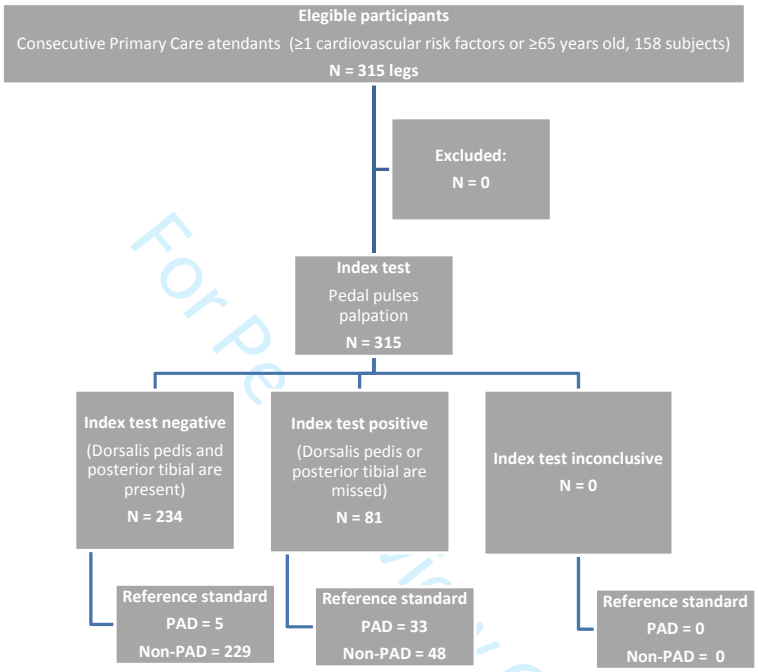
Figure 1. Flow chart of the study according to STARD standards of the pedal pulse palpation test.

Legend: PAD: peripheral arterial disease (0.9 ≥ABI ≥1.4).

Figure 2. ROC curves for determining peripheral arterial disease by physical examination compared with Doppler ankle brachial index in a defined Primary Care population.

Legend: Pulse palpation is considered as the sum of dorsalis pedis and posterior tibial categorical pulses: 0/6 both pulses are absent, 6/6 both pulses are bounding. Femoral auscultation (positive it any bruit is present). N=315 legs.

For Peer Review Only



For Peer Review Only

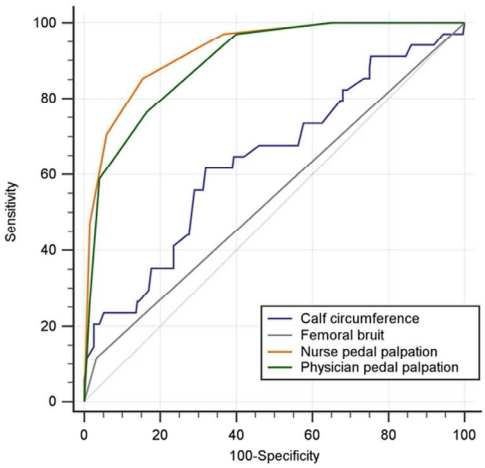


Figure 2. ROC curves for determining peripheral arterial disease by physical examination compared with Doppler ankle brachial index in a defined Primary Care population.
Legend: Pulse palpation is considered as the sum of dorsalis pedis and posterior tibial categorical pulses: 0/6 both pulses are absent, 6/6 both pulses are bounding. Femoral auscultation (positive it any bruit is present). N=315 legs.

31x25mm (600 x 600 DPI)

nly

Table 1. Characteristics of the participants by peripheral arterial disease condition.

	All patients	PAD 0.9 ≥ ABI ≥ 1.4	Non-PAD 0.9 < ABI < 1.4	*p*
Sample size, subjects	158	27 (17.1%)[a]	131 (82.9%)	
Sample size, legs	315	38 (12.1%)	277 (87.9%)	
Risk factors and cardiovascular disease				
Age (years)	69.8 ± 13.4	77.7 ± 11.5	68.6 ± 13.2	**< 0.001**
Gender (male)	79 (50.0%)	20 (74.1%)	59 (45%)	**0.006**
Diabetes	51 (32.3%)	18 (66.7%)	33 (25.2%)	**< 0.001**
Dyslipidemia	87 (55.1%)	16 (59.3%)	71 (54.2%)	0.630
Hypertension	106 (67.1%)	20 (74.1%)	86 (65.6%)	0.396
Obesity	62 (39.7%)	9 (34.6%)	53 (40.8%)	0.558
Cerebrovascular disease	17 (10.8%)	5 (18.5%)	12 (9.2%)	0.153
Cardiovascular disease	11 (7.0%)	4 (14.8%)	7 (5.3%)	0.078
Physical examination				
Control arm systolic blood pressure (mmHg)	136.6 ± 17.3	141.4 ± 15.3	135.6 ± 17.6	**0.112**
Body mass index (kg/m^2)	29.0 ± 4.8	28.5 ± 6.0	29.0 ± 4.6	0.681
Abdominal circumference (cm)	99.5 ± 12.9	102.4 ± 16.0	99.0 ± 12.2	0.235
Waist-hip ratio	0.955 ± 0.081	0.985 ± 0.079	0.950 ± 0.081	**0.050**
Adjusted creatinine clearance (ml/min/1.73m^2)	77.0 ± 24.9	60.1 ± 20.5	80.5 ± 24.4	**< 0.001**
Tobacco (packs/year)	13.7 ± 21.9	22.7 ± 29.1	12.0 ± 20.0	0.089
Calf circumference[b] (cm)	35.5 ± 3.34	33.73 ± 4.33	35.74 ± 3.05	**0.009**
Femoral bruit[b]	13 (4.1%)	4 (11.4%)	9 (3.3%)	**0.023**
PT or DP absent, nurse[b]	81 (25.7%)	33 (86.8%)	48 (17.3%)	**< 0.001**
PT or DP absent, physician[b]	61 (19.4%)	26 (68.4%)	35 (12.6%)	**< 0.001**
PT and DP absent, nurse[b]	23 (7.3%)	19 (50.0%)	4 (1.4%)	**< 0.001**
PT and DP absent, physician[b]	16 (5.1%)	12 (31.6%)	4 (1.4%)	**< 0.001**
Doppler ABI[b, c]	1.083 ± 0.147	0.739 ± 0.150	1.116 ± 0.094	**< 0.001**
Medication				
Antiagregants	54 (34.2%)	18 (66.7%)	36 (27.5%)	**< 0.001**
Anticoagulants	16 (10.1%)	4 (14.8%)	12 (9.2%)	0.375
ACE inhibitors	86 (54.4%)	18 (66.7%)	68 (51.9%)	0.161
Statins	61 (38.6%)	14 (51.9%)	47 (35.9%)	0.121

ABI: ankle-brachial index; ACE: angiotensin converting enzyme; DP: dorsalis pedis pulse, PAD: peripheral arterial disease, PT: posterior tibial pulse.

Continuous variables: means ± standard deviations. Categorical variables: N and percentages.

In bold: significant correlation at a point of 0.05.

[a] Peripheral arterial disease: one or two legs are pathological.

[b] Both legs are considered, N=315 legs.

[c] Legs with calcification are excluded, N=304 legs.

For Peer Review Only

Table 2. Diagnostic performance of suggested indicators of peripheral arterial disease in comparison to the Doppler ankle brachial index.

	Pedal pulse palpation by nurse	Pedal pulse palpation by physician	Pedal pulse palpation by nurse	Pedal pulse palpation by physician	Femoral bruit auscultation	Calf circumference
Positive cut-off	1 or 2 pulses missing	1 or 2 pulses missing	2 pulses missing	2 pulses missing	Presence	< 34.55 cm
True positives	33	26	19	12	4	22
True negatives	229	242	273	273	266	187
False positives	48	35	4	4	9	87
False negatives	5	12	19	26	31	15
Sensitivity	86.8 (74.8-98.9)	68.4 (52.3-84.5)	50.0 (32.8-67.2)	31.6 (15.5-47.7)	11.4 (0.0-23.4)	59.5 (42.3-76.6)
Specificity	82.7 (78.0-87.3)	87.4 (83.3-91.5)	98.6 (97.0-100.0)	98.6 (97.0-100.0)	96.7 (94.4-99.0)	68.2 (62.5-73.9)
PV+	40.7 (29.4-52.0)	42.6 (29.4-55.8)	82.6 (64.9-100.0)	75.0 (50.7-99.3)	30.8 (1.8-59.7)	20.2 (12.2-28.2)
PV–	97.9 (95.8-99.9)	95.3 (92.5-98.1)	93.5 (90.5-96.5)	91.3 (87.9-94.7)	89.6 (85.9-93.2)	92.6 (88.7-96.4)
LR+	5.01 (3.77-6.67)	5.42 (3.71-7.90)	34.63 (12.44-96.36)	21.87 (7.43-64.37)	3.49 (1.13-10.75)	1.87 (1.36-2.57)
LR–	0.16 (0.07-0.36)	0.36 (0.23-0.58)	0.51 (0.37-0.70)	0.69 (0.56-0.86)	0.92 (0.81-1.03)	0.59 (0.40-0.88)
dOR	31.5 (11.7-84.8)	15.0 (6.9-32.4)	68.2 (21.1-220.8)	31.5 (9.5-104.7)	3.8 (1.1-13.1)	3.2 (1.6-6.4)
AUC	0.848 (0.780-0.915)	0.779 (0.689-0.869)	0.743 (0.639-0.847)	0.651 (0.543-0.759)	0.541 (0.484-0.597)	0.649 (0.593-0.702)

AUC: area under receiver operating characteristic curve; dOR: diagnostic odds ratio; LR+: positive likelihood ratio; LR–: negative likelihood ratio; PV+: positive predictive value; PV–: negative predictive value.
In parentheses, 95% confidence intervals.

For Peer Review Only

Supporting information

Supplementary Table 1. Univariate and multivariate logistic regression of potential covariates testing for a false negative finding in pedal pulse palpation test in peripheral arterial disease diagnosis.

Supplementary Table 2. Univariate and multivariate logistic regression of potential covariates testing for a false positive finding in dorsalis pedis pulse palpation test in peripheral arterial disease diagnosis.

Supplementary Table 3. Univariate and multivariate logistic regression of potential covariates testing for a false positive finding in posterior tibial pulse palpation test in peripheral arterial disease diagnosis.

For Peer Review Only

Supplementary Table 1. Univariate and multivariate logistic regression of potential covariates testing for a false negative finding in the pedal pulse palpation test in peripheral arterial disease diagnosis.

Covariates	**Univariate**		**Multivariate**	
	Exp (b) CI 95%	Significance (bilateral)	Exp (b) CI 95%	Significance (bilateral)
Calcification	71.03	**<0.001**	60.27 (11.57-313.9)	**<0.001**
Age	1.090	**0.001**	1.077 (1.018-1.140)	**0.010**
Creatinine clearance	0.971	**0.012**		
Systolic foot pressure[a]	1.015	**0.026**		
Gender	2.956	**0.042**		
Diabetes	1.996	0.147		
Systolic brachial pressure	1018	0.183		
Body mass index	0.939	0.235		
Dyslipidemia	0.570	0.240		
Tobacco	1.010	0.309		
Weight	0.989	0.534		
Heart rate	1.004	0.826		
Hypertension	1.072	0.891		
Waist circumference	0.997	0.895		

Dependent variable (false negative in pedal pulse palpation) is defined as presence of peripheral arterial disease (0.9 ≥Doppler ABI ≥1.4) and presence of dorsalis pedis or posterior tibial pulses.

Codification of independent variables:

1) male, presence of diabetes, hypertension, dyslipidemia or calcification (ABI ≥1.4).

0) female, non-presence of diabetes, hypertension, dyslipidemia or calcification (ABI ≥1.4).

[a]: average between dorsalis pedis and posterior tibial pressures.

In bold: significant correlation at a point of 0.05.

For Peer Review Only

Supplementary Table 2. Univariate and multivariate logistic regression of potential covariates testing for a false positive finding in the dorsalis pedis pulse palpation test in peripheral arterial disease diagnosis.

Covariates	**Univariate**		**Multivariate**	
	Exp (b) CI 95%	Significance (bilateral)	Exp (b) CI 95%	Significance (bilateral)
Diabetes	2.830	**0.034**	2.830 (1.081-7.404)	**0.034**
Systolic foot pressure[a]	0.982	**0.050**		
Gender	2.726	0.063		
Systolic brachial pressure	0.976	0.113		
Tobacco	1.009	0.346		
Heart rate	0.986	0.505		
Weight	1.010	0.541		
Body mass index	0.972	0.587		
Hypertension	1.300	0.627		
Creatinine clearance	0.995	0.645		
Waist circumference	1.007	0.723		
Age	1.002	0.919		
Dyslipidemia	1.014	0.978		

Dependent variable (false positive in dorsalis pedis pulse palpation) is defined as an absent dorsalis pedis pulse without the presence of peripheral arterial disease (0.9 ≥Doppler ABI ≥1.4).

Codification of independent variables:

1) male, presence of diabetes, hypertension or dyslipidemia.

0) female, non-presence of diabetes, hypertension or dyslipidemia.

[a]: average between dorsalis pedis and posterior tibial pressures.

In bold: significant correlation at a point of 0.05.

For Peer Review Only

Supplementary Table 3. Univariate and multivariate logistic regression of potential covariates testing for a false positive finding in the posterior tibial pulse palpation test in peripheral arterial disease diagnosis.

Covariates	**Univariate**		**Multivariate**	
	Exp (b) CI 95%	Significance (bilateral)	Exp (b) CI 95%	Significance (bilateral)
Age	1.093	**<0.001**	1.093	**<0.001**
Creatinine clearance	0.979	**0.013**		
Hypertension	3.155	**0.022**		
Body mass index	1.084	**0.036**		
Heart rate	1.028	0.066		
Waist circumference	1.023	0.123		
Calf circumference	0.942	0.282		
Diabetes	1.358	0.416		
Systolic foot pressure[a]	0.995	0.423		
Systolic brachial pressure	1.008	0.433		
Gender	0.762	0.457		
Ankle circumference	1.197	0.506		
Tobacco	0.996	0.627		
Dyslipidemia	1.178	0.656		
Weight	1.005	0.683		

Dependent variable (false positive in posterior tibial pulse palpation) is defined as an absent posterior tibial pulse without the presence of peripheral arterial disease (0.9 ≥Doppler ABI ≥1.4).

Codification of independent variables:

1) male, presence of diabetes, hypertension or dyslipidemia.

0) female, non-presence of diabetes, hypertension or dyslipidemia.

[a]: average between dorsalis pedis and posterior tibial pressures.

In bold: significant correlation at a point of 0.05.

For Peer Review Only

5

Resúmenes

5.1. Resumen Manuscrito 1

Estudio de precisión diagnóstica del índice tobillo-brazo oscilométrico en la enfermedad arterial periférica: influencia de los errores oscilométricos y miembros calcificados

Antecedentes. La enfermedad arterial periférica (EAP) es un indicador de extensa aterosclerosis. Sin embargo, muchos individuos con EAP, a pesar de encontrarse en un gran riesgo cardiovascular, están asintomáticos. Este hecho, junto con las limitaciones del índice tobillo-brazo (ITB) medido por Doppler, contribuye al infradiagnóstico de la EAP. El objetivo de este estudio fue comparar el ITB oscilométrico con el ITB Doppler en el diagnóstico de la EAP, examinando también la influencia de los errores oscilométricos y miembros calcificados.

Métodos y Resultados. Se midió el ITB en 90 voluntarios (n = 180 piernas, edad 70 ± 14 años, 43% diabéticos) con el oscilómetro OMRON-M3 y con Doppler. Se realizó análisis de concordancia con el método de Bland y Altman, estimando también el coeficiente de correlación intraclase. Las curvas *Receiver Operating Characteristic* fueron usadas para examinar la precisión diagnóstica de ambos métodos. Las medias de los ITB fueron 1,06 ± 0,14 y 1,04 ± 0,16 (p = 0,034) en la oscilometría y el Doppler respectivamente, con límites del acuerdo de ± 0,20 y coeficiente de correlación intraclase = 0,769. La técnica oscilométrica tuvo 23 "errores de medición", y sobreestimó las mediciones en el tobillo para el rango de bajas presiones. Comparado con el ITB Doppler como prueba de referencia, el ITB oscilométrico mostró un área bajo la curva ROC = 0,944 (sensibilidad: 66,7%, especificidad: 96,8%). Además, cuando se consideraron los miembros calcificados y los errores de medición oscilométricos como EAP equivalentes, la sensibilidad subió a 78,2%, manteniéndose la especificidad en 96,0%. El mejor punto de corte para el ITB oscilométrico fue 0,96 (sensibilidad: 87%, especificidad: 91%, razón de verosimilitud positiva: 9,66 y razón de verosimilitud negativa 0,14).

Conclusión. A pesar de las limitaciones, el ITB oscilométrico podría ser una herramienta útil en el diagnóstico de la EAP, particularmente cuando los miembros calcificados y los errores de medición oscilométricos son considerados como EAP equivalentes.

5.2. Resumen Manuscrito 2

La precisión del índice tobillo-brazo oscilométrico en el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica: una revisión sistemática y metaanálisis

Introducción. La enfermedad arterial periférica (EAP) permanece infradiagnosticada e infratratada, en parte debido a las limitaciones del índice tobillo-brazo (ITB) Doppler, que es considerada la prueba de referencia no invasiva.

Objetivo. Esta revisión sistemática y metaanálisis tiene por objetivo comparar la precisión diagnóstica del ITB oscilométrico y del ITB Doppler, así como examinar la influencia de dos diferentes enfoques en el análisis: piernas vs sujetos e inclusión de los errores oscilométricos como EAP equivalentes vs exclusión.

Métodos. Se realizaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos *EMBASE, MEDLINE, Web of Science* y *Cochrane Library*, desde su creación hasta Febrero del 2017. Se utilizó un modelo de efectos randomizados a través de la constante de Moses-Littenberg, usándose curvas *Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic* (HSROC) para estimar la precisión diagnóstica global del test.

Resultados. Veinte estudios (1263 sujetos y 3695 piernas) fueron incluidos en el metaanálisis. El odds ratio diagnóstico (ORD) global para el ITB oscilométrico fue 32,49 (95% IC: 19,6-53,8), con sensibilidad del 65% (95% IC: 57-74) y especificidad del 96% (95% IC: 93-99). En el análisis de subgrupos, el subgrupo "por sujetos" mostró una mayor precisión diagnóstica que el subgrupo "por piernas" (ORD: 36,44 vs 29,03). Similarmente, un análisis considerando los errores de medición oscilométricos como EAP equivalentes mejoró la precisión diagnóstica (ORD: 31,48 vs 28,29). El tiempo de realización del ITB oscilométrico fue significativamente menor que el empleado para el ITB Doppler (5,90 vs 10,06 minutos, respectivamente).

Conclusiones y relevancia. El ITB oscilométrico mostró una aceptable precisión diagnóstica y factibilidad, convirtiéndolo potencialmente en una herramienta útil para el diagnóstico de la EAP. Al objeto de mejorar la sensibilidad, es recomendable considerar los errores de medición como EAP equivalentes, y un enfoque basado en el análisis "por sujetos" en vez de "por piernas". Valores del ITB oscilométrico en el límite en población diabética deberían considerarse sospechosos de EAP.

5.3. Resumen Manuscrito 3

Factores que afectan la validez del índice tobillo-brazo oscilométrico para detectar la enfermedad arterial periférica

Antecedentes. El uso del índice tobillo-brazo (ITB) oscilométrico para diagnosticar la enfermedad arterial periférica (EAP) es motivo de preocupación, especialmente debido a una falta de acuerdo y sensibilidad. Este estudio tiene por objetivo evaluar aquellos factores que afectan la validez del ITB oscilométrico en comparación con el ITB Doppler para detectar la EAP.

Métodos. A través de regresión lineal univariable y multivariable, se estudiaron aquellos factores que afectaban a las diferencias entre el ITB oscilométrico y el ITB Doppler; mediante regresión logística univariable y multivariable, se estudiaron las variables que influían en la tasa de falsos negativos del ITB oscilométrico para detectar la EAP.

Resultados. Analizamos 197 sujetos consecutivos (394 piernas) procedentes de dos diferentes escenarios: Atención Primaria y Servicio de Vascular. Las medias del ITB oscilométrico e ITB Doppler fueron 1,094 (95% IC: 0,843-1,345) y 1,073 (95% IC: 0,769-1,374) ($p < 0,001$), respectivamente. En hombres, las covariables que explicaron las diferencias entre el ITB oscilométrico y el ITB Doppler fueron la presión arterial del tobillo Doppler ($\beta = –0,610$, $p < 0,001$), la circunferencia del tobillo ($\beta = 0,176$, $p = 0,004$) y la presión arterial del brazo oscilométrica ($\beta = 0,136$, $p = 0,037$); en mujeres, dichas covariables fueron el peso ($\beta = 0,351$, $p < 0,001$) y la presión arterial del tobillo Doppler ($\beta = –0,318$, $p < 0,001$). La sensibilidad y especificidad del ITB oscilométrico para detectar la EAP fueron 80,6% y 97,4%, respectivamente, y las covariables que explicaban la ratio de falsos negativos en la población con EAP fueron el escenario poblacional ($Exp(\beta) = 17,21$, $p = 0,009$) y el tabaco (paquetes/año) ($Exp(\beta) = 1,049$, $p = 0,002$).

Conclusiones. Aunque se identificaron algunos factores que influyen el grado de acuerdo entre el ITB oscilométrico y el ITB Doppler, la corrección del ITB oscilométrico parece ser poco factible, ya que es necesario el Doppler, el sesgo no está siempre uniformemente distribuido y la relevancia clínica parece pequeña. De acuerdo con la sensibilidad, valores límite en el ITB oscilométrico en Atención Primaria y en fumadores deberían sugerir EAP.

5.4. Resumen Manuscrito 4

Diferencias simultáneas entre la presión sistólica inter-brazos e inter-piernas para diagnosticar la enfermedad arterial periférica: un estudio de precisión diagnóstica

Artículo original

Propósito. Las diferencias de presión arterial sistólica inter-brazos (DPSIB) e inter-piernas (DPSIP) han surgido como potenciales test para detectar la enfermedad arterial periférica (EAP) e individuos en alto riesgo cardiovascular. Este estudio tiene por objetivo evaluar la precisión diagnóstica de la DPSIB y de la DPSIP para detectar la EAP, y conocer si la DPSIB o la DPSIP mejoran la capacidad diagnóstica del índice tobillo-brazo (ITB) oscilométrico.

Materiales y métodos. Estudio prospectivo en el que por muestreo consecutivo se seleccionaron adultos con al menos uno de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: diabetes, dislipemia, hipertensión, hábito tabáquico o edad ≥ 65. Se midieron las DPSIB, DPSIP y el ITB en todos los participantes a través de mediciones oscilométricas simultáneas en los cuatro miembros, comparándose con el ITB Doppler (test de referencia, punto de corte positivo: ≤ 0,9).

Resultados: De los 171 sujetos incluidos, la EAP fue confirmada en 23 y excluida en 148 sujetos. Trece y 38 sujetos tuvieron DPSIB y DPSIP ≥ 10 mmHg, respectivamente. Los índices de correlación de Pearson entre el ITB Doppler y la DPSIB y el ITB Doppler y la DPSIP fueron 0,073 ($p = 0,343$) y –0,628 ($p < 0,001$), respectivamente. La precisión diagnóstica de una DPSIP ≥ 10 mmHg para detectar la EAP fue: sensibilidad = 69,6% (95% IC: 48,6-90,5), especificidad = 85,1% (95% IC: 79,1-91,2), odds ratio diagnóstico (ORD) = 13,1 (95% IC: 4,8-35,5) y área bajo la curva ROC (AUC) = 0,765 (95% IC: 0,616-0,915). La DPSIB tuvo un AUC = 0,532 (95% IC: 0,394-0,669), y el ITB oscilométrico tuvo un AUC = 0,977 (95% IC: 0,950-1,000). La adición de la DPSIP al ITB oscilométrico redujo el ORD desde 174,0 (95% IC: 38,3-789,9) hasta 34,4 (95% IC: 9,5-125,1). De manera similar, la adición de la DPSIB redujo el ORD hasta 49,3 (95% IC: 14,6-167,0).

Conclusiones. En una población de Atención Primaria con ≥ 1 factores de riesgo cardiovascular, la DPSIP mostró una aceptable precisión diagnóstica para la EAP, mientras que la precisión de la DPSIB fue despreciable. Sin embargo, la combinación de la DPSIP (o la DPSIB) con el ITB oscilométrico no mejoraron la capacidad para detectar la EAP. Por tanto, el ITB oscilométrico parece ser una mejor opción para detectar la EAP e individuos en alto riesgo cardiovascular. La DPSIP podría estar recomendada exclusivamente cuando la medición de las presiones arteriales en los miembros superiores no sea posible.

5.5. Resumen Manuscrito 5

Diferencias simultáneas entre la presión sistólica inter-brazos e inter-piernas para diagnosticar la enfermedad arterial periférica: un estudio de precisión diagnóstica

Carta al editor

Henni et al. han comentado nuestro artículo publicado recientemente sobre la precisión diagnóstica de las diferencias de presión arterial sistólica inter-piernas (DPSIP) para detectar la enfermedad arterial periférica (EAP). Primero, hemos probado que los errores oscilométricos están casi siempre inherentemente asociados a una baja presión sistólica o calcificación. Puesto que la calcificación usualmente implica la existencia de arteriopatía periférica obstructiva, nosotros creemos que la inclusión de los errores oscilométricos como "cero mmHg" es un enfoque más adecuado. Segundo, las más bajas prevalencias de arteriopatía en los estudios comentados por Henni et al. son explicadas por la edad y la diabetes. En un contexto con baja prevalencia de EAP, el valor predictivo positivo decrece, pero el valor predictivo negativo aumenta. Dependiendo del uso del test (test de despistaje vs. test diagnóstico), esto podría ser una ventaja o lo contrario. Tercero, nunca hemos cuestionado la bilateralidad de la EAP, sino su perfecta simetría.

5.6. Resumen Manuscrito 6

Efecto espectro y sesgo por espectro del índice tobillo-brazo oscilométrico en el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica: implicaciones clínicas

Antecedentes y objetivos: La precisión diagnóstica del índice tobillo-brazo (ITB) oscilométrico para detectar la enfermedad arterial periférica (EAP) varía entre las distintas poblaciones, sugiriendo un efecto espectro. Cuando esta heterogeneidad modifica las probabilidades post-test, encontramos un sesgo por espectro. Este estudio evalúa la presencia e influencia de un efecto espectro y sesgo por espectro en la precisión diagnóstica y toma de decisiones clínicas.

Métodos: El ITB oscilométrico y el ITB Doppler fueron comparados en dos poblaciones con distintas procedencias: Atención Primaria (333 piernas) y Servicio de Vascular (41 piernas). La presencia de efecto espectro fue evaluada usando estratificación y regresión logística, mientras que el sesgo por espectro se evaluó mediante test gráficos y estadísticos basados en los valores predictivos y las razones de verosimilitud, respectivamente.

Resultados: A lo largo de los distintos subgrupos, la sensibilidad osciló desde 61,5% a 90,9%, y la especificidad osciló desde 81,8% a 99,1%. El análisis de regresión logística confirmó la presencia de efecto espectro en la procedencia, diabetes, hábito tabáquico y edad (modelo univariable), y en la procedencia y la diabetes (modelo multivariable). La razón de verosimilitud positiva varió desde 5,0 a 89,1 en los distintos subgrupos, llevando a un sesgo por espectro en diabéticos, fumadores (ambos subgrupos) y edad (ambos subgrupos). Por tanto, un test positivo confirma la enfermedad de manera diferente en los distintos subgrupos, con una alta tasa de falsos positivos en los subgrupos de diabéticos, fumadores y > 75 años.

La razón de verosimilitud negativa osciló entre los distintos subgrupos entre 0,09 y 0,39, con un sesgo por espectro significativo en la población de Atención Primaria, no diabéticos y fumadores. Por tanto, en estos subgrupos, un test negativo descarta la enfermedad con menos certeza.

Conclusiones: En el diagnóstico de la EAP a través del ITB oscilométrico, se confirmó la presencia de un efecto espectro y sesgo por espectro, potencialmente afectando las decisiones clínicas, especialmente en los test positivos. Por tanto, es necesario considerar la información acerca de las variables del espectro de la población, así como aplicar los indicadores específicos de cada subgrupo.

5.7. Resumen Manuscrito 7

El examen físico en el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica en una población de Atención Primaria: un estudio de precisión diagnóstica

Antecedentes: La enfermedad arterial periférica (EAP) es una enfermedad muy prevalente y severamente infradiagnosticada que implica alto riesgo cardiovascular. Los profesionales de la salud normalmente se basan en la exploración física para su diagnóstico.

Objetivos: Evaluar la precisión diagnostica del examen físico en el diagnóstico de la EAP en una población de Atención Primaria con ≥ 1 factores de riesgo cardiovascular.

Métodos: La palpación de pulsos periféricos del pie (clasificada como pulso ausente, reducido, normal o saltón), la auscultación del soplo femoral y la circunferencia de la pantorrilla (test a evaluar) fueron comparadas con el índice tobillo-brazo (ITB) Doppler (test de referencia; punto de corte: positivo si ≤ 0,9).

Resultados: De los 315 miembros inferiores incluidos (158 sujetos), la EAP fue confirmada en 38 (12,1%) piernas. Los pulsos dorsal pedio (DP) y tibial posterior (TP) estuvieron ausentes en 37 (11,7%) y 67 (23,1%) piernas, respectivamente. Considerando un test positivo cuando los pulsos DP o TP estaban ausentes, la sensibilidad fue = 86,8 (95% IC: 74,8-98,9), especificidad = 82,7 (95% IC: 78,0-87,3), razón de verosimilitud positiva = 5,01 (95% IC: 3,77-6,67), razón de verosimilitud negativa = 0,16 (95% IC: 0,07-0,36) y odds ratio diagnóstico (ORD) = 31,5 (95% IC: 11,7-84,8). Las variables que influyeron en la tasa de falsos negativos en la palpación de pulsos fueron la edad, la diabetes y la calcificación. El coeficiente kappa ponderado enfermera-médico fue = 0,649 (95% IC: 0,599-0,699). La auscultación de un soplo femoral tuvo un ORD = 3,8 (95% IC: 1,1-13,1), mientras que una circunferencia de la pantorrilla < 34,55 cm tuvo un ORD = 3,2 (95% IC: 1,6-6,4).

Conclusiones: La palpación de pulsos periféricos del pie realizada por personal entrenado en el contexto de Atención Primaria fue el mejor test diagnóstico, mostrando una buena precisión diagnóstica y grado de acuerdo inter-observador. Considerando su alta sensibilidad y capacidad para descartar la enfermedad, la palpación de pulsos podría ser considerada como un test útil en el despistaje de la EAP e individuos con alto riesgo cardiovascular.

6

Conclusiones

Las principales conclusiones de esta tesis en relación con los objetivos propuestos son:

Objetivo 1. Examinar la precisión diagnóstica del ITB oscilométrico (test a evaluar) comparado con el ITB Doppler (test de referencia) en el diagnóstico de la EAP.

- El ITB oscilométrico es un método factible y preciso para el diagnóstico de la EAP, con excelente capacidad para confirmar la enfermedad (en virtud de una excelente especificidad y RV+) y moderada capacidad para descartarla (en virtud de una moderada sensibilidad y RV–).

Objetivo 2. Evaluar la influencia en la precisión diagnóstica del ITB oscilométrico de distintos métodos de análisis: i) inclusión de errores oscilométricos vs exclusión, ii) análisis por sujetos vs análisis por piernas, iii) utilización de fórmulas estándar en el cálculo del ITB Doppler vs fórmulas no estándar.

- La presencia de errores oscilométricos (incapacidad para obtener en el miembro inferior una cifra de presión arterial) debería considerarse como un equivalente de EAP. En la utilización del ITB oscilométrico para la detección de individuos con EAP y alto riesgo cardiovascular, los estudios con un análisis "por piernas" y aquellos que no han usado fórmulas del ITB Doppler estándar han podido infraestimar la sensibilidad.

Objetivo 3. Analizar qué factores anatómicos, demográficos o patológicos influyen en la precisión diagnóstica y en el grado del acuerdo del ITB oscilométrico para detectar la EAP en comparación con el ITB Doppler.

- La procedencia (Centro de Atención Primaria vs Servicio de Vascular) y el tabaco influyen en la falta de sensibilidad del ITB oscilométrico para detectar la EAP. Valores limítrofes del ITB oscilométrico en poblaciones procedentes de Atención Primaria o en fumadores sugieren la presencia de EAP.
- Aunque se han detectado factores que influyen el grado del acuerdo entre el ITB oscilométrico y el ITB Doppler (presión sistólica Doppler del tobillo, circunferencia del tobillo y peso), la corrección del ITB oscilométrico parece inviable porque: es necesario medir presiones Doppler, el sesgo no está uniformemente distribuido y el tamaño del sesgo es pequeño.
- El oscilómetro sobreestima las presiones bajas e infraestima las presiones altas en comparación con el Doppler, no siendo útil para evaluar la severidad de la EAP ni la presencia de calcificación arterial.

Objetivo 4. Examinar la precisión diagnóstica de dos posibles sustitutos del ITB oscilométrico en el diagnóstico de la EAP: i) diferencia de presión arterial sistólica inter-brazos medida por oscilometría y ii) diferencia de presión arterial sistólica inter-piernas medida por oscilometría; y evaluar si dichos test pueden mejorar la precisión diagnóstica del ITB oscilométrico en el diagnóstico de la EAP.

- Ninguno de los dos test diagnósticos, diferencia de presión arterial sistólica inter-piernas o inter-brazos, mejoran la habilidad del ITB oscilométrico para diagnosticar la EAP, por lo que su uso para diagnosticar la EAP (específicamente en el caso de las diferencias de pre-

sión inter-piernas debido a una moderada precisión diagnóstica) parece limitado a aquellas situaciones en donde sea imposible medir la presión arterial sistólica en los miembros superiores.

Objetivo 5. Estimar la presencia de efecto espectro y sesgo por espectro en el ITB oscilométrico comparado con el ITB Doppler para el diagnóstico de la EAP.

- Se comprueba la presencia de efecto espectro en el ITB oscilométrico para el diagnóstico de la EAP, especialmente para las variables diabetes y procedencia, mostrando mejor especificidad en aquellas poblaciones con una baja carga de factores de riesgo cardiovascular (Centros de Atención Primaria), y mejor sensibilidad en aquellas poblaciones con alta carga de factores de riesgo cardiovascular (Servicios Hospitalarios y especialmente de Vascular).
- Se comprueba la presencia de sesgo por espectro en las siguientes variables: procedencia, diabetes, tabaco y edad. Por tanto, los estimadores globales de precisión diagnóstica del ITB oscilométrico no deberían ser extrapolados a los subgrupos de las poblaciones arriba mencionadas.

Objetivo 6. Evaluar el papel de la diabetes en la precisión diagnóstica del ITB oscilométrico y de la palpación de pulsos en el pie para detectar la EAP.

- La relación de la diabetes con la precisión diagnóstica del ITB oscilométrico es compleja. En general y tal como muestra el metaanálisis, la asociación de la diabetes con la calcificación arterial lleva a una peor sensibilidad del test. Sin embargo, debido a un efecto espectro, la sensibilidad del ITB oscilométrico puede ser mayor en diabéticos cuando la población de estudio incluye diabetes evolucionada con grados severos de arteriopatía.
- La presencia de diabetes influye negativamente en la especificidad del pulso dorsal pedio para detectar EAP.

Objetivo 7. Evaluar la precisión diagnóstica de la exploración física (basada en la palpación de pulsos del pie, auscultación del soplo femoral y medición de la circunferencia de la pantorrilla) en el diagnóstico de la EAP, cuando es realizada en el ámbito de la Atención Primaria por profesionales con experiencia.

- La presencia de ambos pulsos en el pie (dorsal pedio y tibial posterior) descarta con moderada certeza la presencia de EAP. De forma análoga, la ausencia de ambos pulsos incrementa en gran medida la probabilidad post-test de tener EAP.
- La precisión diagnóstica de la auscultación del soplo femoral y la medición de la circunferencia de la pantorrilla muestran una pobre precisión diagnóstica para la EAP.

7

Referencias bibliográficas

1. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. Circulation. 2006;113(11):e463-654.

2. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. Arteriosclerosis. 1985;5(3):293-302.

3. Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2009;6(1):16-26.

4. Ouriel K. Peripheral arterial disease. Lancet. 2001;358(9289):1257-64.

5. Poredos P, Jezovnik MK. Structure of atherosclerotic plaques in different vascular territories: clinical relevance. Curr Vasc Pharmacol. 2017.

6. Rodriguez JA, Orbe J, Paramo JA. [Metalloproteases, vascular remodeling and atherothrombotic syndromes]. Rev Esp Cardiol. 2007;60(9):959-67.

7. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Journal of Vascular Surgery. 2007;45(1 SUPPL.):S5-S67.

8. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18(2):185-92.

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

10. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). J Vasc Surg. 2000;31(1 Pt 2):S1-s296.

11. Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. Diabetes Care. 1983;6(1):87-91.

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

13. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. Circulation. 1990;82(6):1925-31.

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

15. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. J Am Geriatr Soc. 1985;33(1):13-8.

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

17. Taylor LM, Jr., DeFrang RD, Harris EJ, Jr., Porter JM. The association of elevated plasma homocyst(e)ine with progression of symptomatic peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 1991;13(1):128-36.

18. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. Jama. 1997;277(22):1775-81.

19. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, Ho E, Allison M, Langer RD, et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. Circulation. 2005;112(17):2703-7.

20. Kullo IJ, Bailey KR, Kardia SL, Mosley TH, Jr., Boerwinkle E, Turner ST. Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. Vasc Med. 2003;8(4):237-42.

21. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. Circulation. 1998;97(5):425-8.

22. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). J Am Soc Nephrol. 2004;15(4):1046-51.

23. Reddy Vanga S, Good M, Howard PA, Vacek JL. Role of vitamin D in cardiovascular health. Am J Cardiol. 2010;106(6):798-805.

24. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? J Am Coll Cardiol. 2008;52(24):1949-56.

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

26. Kannel WB. The demographics of claudication and the aging of the American population. Vasc Med. 1996;1(1):60-4.

27. Felix-Redondo FJ, Fernandez-Berges D, Grau M, Baena-Diez JM, Mostaza JM, Vila J. Prevalence and clinical characteristics of peripheral arterial disease in the study population Hermex. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2012;65(8):726-33.

28. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. Circulation. 1985;71(3):510-5.

29. Widmer LK, Biland L, Delley A, da Silva A. [The importance of peripheral-arterial occlusive diseases in medical practice. Conclusions from the Basel study]. Schweiz Med Wochenschr. 1983;113(49):1824-7.

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

31. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Lancet. 2004;363(9413):915-24.

32. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. Jama. 2006;295(2):180-9.

33. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996;348(9038):1329-39.

34. Wu A, Coresh J, Selvin E, Tanaka H, Heiss G, Hirsch AT, et al. Lower Extremity Peripheral Artery Disease and Quality of Life Among Older Individuals in the Community. J Am Heart Assoc. 2017;6(1).

35. Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. Circulation. 1991;84(4 Suppl):Iv1-26.

36. Davie-Smith F, Coulter E, Kennon B, Wyke S, Paul L. Factors influencing quality of life following lower limb amputation for peripheral arterial occlusive disease: A systematic review of the literature. Prosthet Orthot Int. 2017:309364617690394.

37. Fores Raurell R, Alzamora Sas MT, Baena Diez JM, Pera Blanco G, Toran Monserrat P, Ingla Mas J. [Underdiagnosis of peripheral arterial disease in the Spanish population. ARTPER study]. Med Clin (Barc). 2010;135(7):306-9.

38. Londero LS, Lindholt JS, Thomsen MD, Hoegh A. Pulse palpation is an effective method for population-based screening to exclude peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2016; 63(5):1305-10.

39. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? Jama. 2006;295(5):536-46.

40. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. J Clin Epidemiol. 1992;45(10):1101-9.

41. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. Bull World Health Organ. 1962;27:645-58.

42. Pita-Fernandez S, Modrono-Freire MJ, Pertega-Diaz S, Herrera-Diaz L, Seoane-Pillado T, Paz-Solis A, et al. Validity of the Edinburgh claudication questionnaire for diagnosis of peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017;64(9):471-9.

43. Yao ST. Haemodynamic studies in peripheral arterial disease. Br J Surg. 1970;57(10):761-6.

44. Carter SA. Indirect systolic pressures and pulse waves in arterial occlusive diseases of the lower extremities. Circulation. 1968;37(4):624-37.

45. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. Journal of Vascular Surgery. 2008;48(5):1197-203.

46. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. Circulation. 2004;109(6):733-9.

47. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. Jama. 2008;300(2):197-208.

48. Weatherley BD, Nelson JJ, Heiss G, Chambless LE, Sharrett AR, Nieto FJ, et al. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, 1987-2001. BMC Cardiovasc Disord. 2007;7:3.

49. Safar ME, Protogerou AD, Blacher J. Statins, central blood pressure, and blood pressure amplification. Circulation. 119. United States2009. p. 9-12.

50. Hope SA, Tay DB, Meredith IT, Cameron JD. Waveform dispersion, not reflection, may be the major determinant of aortic pressure wave morphology. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005;289(6):H2497-502.

51. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2012;126(24):2890-909.

52. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, Savvidis S, Messow CM, et al. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. Circulation. 2008;118(9):961-7.

53. Herráiz Adillo A, Mariana Herráiz JA. Índice tobillo-brazo (ITB), índice tobillo-braquial o índice de yao. En: González Gómez IC, Herrero Alarcón A. Técnicas y procedimientos de enfermería. 2ª ed. Colección de la A a la Z. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2015. p. 381-386.

54. Xu D, Li J, Zou L, Xu Y, Hu D, Pagoto SL, et al. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: A structured review. Vascular Medicine. 2010;15(5):361-9.

55. Premalatha G, Ravikumar R, Sanjay R, Deepa R, Mohan V. Comparison of colour duplex ultrasound and ankle-brachial pressure index measurements in peripheral vascular disease in type 2 diabetic patients with foot infections. J Assoc Physicians India. 2002;50:1240-4.

56. Schroder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2006;44(3):531-6.

57. Williams DT, Harding KG, Price P. An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. Diabetes Care. 2005;28(9):2206-10.

58. Lijmer JG, Hunink MGM, Van Den Dungen JJAM, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. Ultrasound in Medicine and Biology. 1996;22(4):391-8.

59. Niazi K, Khan TH, Easley KA. Diagnostic utility of the two methods of ankle brachial index in the detection of peripheral arterial disease of lower extremities. Catheter Cardiovasc Interv. 2006;68(5):788-92.

60. Guo X, Li J, Pang W, Zhao M, Luo Y, Sun Y, et al. Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. Circ J. 2008;72(4):605-10.

61. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, et al. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. Can J Cardiol. 2013;29(4):492-8.

62. Wikstrom J, Hansen T, Johansson L, Lind L, Ahlstrom H. Ankle brachial index < 0.9 underestimates the prevalence of peripheral artery occlusive disease assessed with whole-body magnetic resonance angiography in the elderly. Acta Radiologica. 2008;49(2):143-9.

63. Alnaeb ME, Crabtree VP, Boutin A, Mikhailidis DP, Seifalian AM, Hamilton G. Prospective assessment of lower-extremity peripheral arterial disease in diabetic patients using a novel automated optical device. Angiology. 2007;58(5):579-85.

64. Clairotte C, Retout S, Potier L, Roussel R, Escoubet B. Automated ankle-brachial pressure index measurement by clinical staff for peripheral arterial disease diagnosis in nondiabetic and diabetic patients. Diabetes Care. 2009;32(7):1231-6.

65. Baxter GM, Polak JF. Lower limb colour flow imaging: a comparison with ankle: brachial measurements and angiography. Clin Radiol. 1993;47(2):91-5.

66. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline). Vasc Med. 2011;16(6):452-76.

67. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763-816.

68. Ramos R, Baena-Diez JM, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, et al. Derivation and validation of REASON: a risk score identifying candidates to screen for peripheral arterial disease using ankle brachial index. Atherosclerosis. 2011;214(2):474-9.

69. Span M, Gersak G, Millasseau SC, Meza M, Kosir A. Detection of peripheral arterial disease with an improved automated device: comparison of a new oscillometric device and the standard Doppler method. Vasc Health Risk Manag. 2016;12:305-11.

70. Ma J, Liu M, Chen D, Wang C, Liu G, Ran X. The Validity and Reliability between Automated Oscillometric Measurement of Ankle-Brachial Index and Standard Measurement by Eco-Doppler in Diabetic Patients with or without Diabetic Foot. Int J Endocrinol. 2017;2017:2383651.

71. Adiseshiah M, Cross FW, Belsham PA. Ankle blood pressure measured by automatic oscillotonometry: a comparison with Doppler pressure measurements. Ann R Coll Surg Engl. 1987;69(6):271-3.

72. Aboyans V, Lacroix P, Lebourdon A, Preux PM, Ferrieres J, Laskar M. The intra- and interobserver variability of ankle-arm blood pressure index according to its mode of calculation. J Clin Epidemiol. 2003;56(3):215-20.

73. Nukumizu Y, Matsushita M, Sakurai T, Kobayashi M, Nishikimi N, Komori K. Comparison of Doppler and oscillometric ankle blood pressure measurement in patients with angiographically documented lower extremity arterial occlusive disease. Angiology. 2007;58(3):303-8.

74. Korno M, Eldrup N, Sillesen H. Comparison of ankle-brachial index measured by an automated oscillometric apparatus with that by standard Doppler technique in vascular patients. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;38(5):610-5.

75. Verberk WJ, Kollias A, Stergiou GS. Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index: a systematic review and meta-analysis. Hypertens Res. 2012;35(9):883-91.

76. Forster FK, Turney D. Oscillometric determination of diastolic, mean and systolic blood pressure--a numerical model. J Biomech Eng. 1986;108(4):359-64.

77. Benchimol D, Pillois X, Benchimol A, Houitte A, Sagardiluz P, Tortelier L, et al. Accuracy of ankle-brachial index using an automatic blood pressure device to detect peripheral artery disease in preventive medicine. Arch Cardiovasc Dis. 2009;102(6-7):519-24.

78. Stoffers HEJH, Kester ADM, Kaiser V, Rinkens PELM, Kitslaar PJEHM, Knottnerus JA. The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. Journal of Clinical Epidemiology. 1996;49(12):1401-5.

79. Richart T, Kuznetsova T, Wizner B, Struijker-Boudier HA, Staessen JA. Validation of automated oscillometric versus manual measurement of the ankle-brachial index. Hypertens Res. 2009;32(10):884-8.

80. Vega J, Romaní S, Garcipérez FJ, Vicente L, Pacheco N, Zamorano J, et al. Peripheral arterial disease: Efficacy of the oscillometric method. Revista Espanola de Cardiologia. 2011;64(7):619-21.

81. Forouzanfar M, Dajani HR, Groza VZ, Bolic M, Rajan S, Batkin I. Oscillometric Blood Pressure Estimation: Past, Present, and Future. IEEE Rev Biomed Eng. 2015;8:44-63.

82. Dornhorst AC, Howard P, Leathart GL. Respiratory variations in blood pressure. Circulation. 1952;6(4):553-8.

83. Kawamura T. Assessing Ankle-Brachial Index (ABI) by using automated oscillometric devices. Arq Bras Cardiol. 2008;90(5):294-8.

84. Harbord RM, Whiting P, Sterne JA, Egger M, Deeks JJ, Shang A, et al. An empirical comparison of methods for meta-analysis of diagnostic accuracy showed hierarchical models are necessary. J Clin Epidemiol. 2008;61(11):1095-103.

85. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clment D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. European Heart Journal. 2011;32(22):2851-906.

86. Johnston KW, Hosang MY, Andrews DF. Reproducibility of noninvasive vascular laboratory measurements of the peripheral circulation. J Vasc Surg. 1987;6(2):147-51.

87. Khandanpour N, Armon MP, Jennings B, Clark A, Meyer FJ. Photoplethysmography, an easy and accurate method for measuring ankle brachial pressure index: Can photoplethysmography replace doppler? Vascular and Endovascular Surgery. 2009;43(6):578-82.

88. Takahashi O, Shimbo T, Rahman M, Musa R, Kurokawa W, Yoshinaka T, et al. Validation of the auscultatory method for diagnosing peripheral arterial disease. Fam Pract. 2006;23(1):10-4.

89. Aboyans V, Lacroix P, Doucet S, Preux PM, Criqui MH, Laskar M. Diagnosis of peripheral arterial disease in general practice: can the ankle-brachial index be measured either by pulse palpation or an automatic blood pressure device? Int J Clin Pract. 2008;62(7):1001-7.

90. Paraskevas N, Ayari R, Malikov S, Mollo M, Branchereau P, Hut F, et al. 'Pole test' measurements in critical leg ischaemia. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006;31(3):253-7.

91. Pahlsson HI, Wahlberg E, Olofsson P, Swedenborg J. The toe pole test for evaluation of arterial insufficiency in diabetic patients. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1999;18(2):133-7.

92. Simonsick EM, Gardner AW, Poehlman ET. Assessment of physical function and exercise tolerance in older adults: reproducibility and comparability of five measures. Aging (Milano). 2000;12(4):274-80.

93. Amirhamzeh MM, Chant HJ, Rees JL, Hands LJ, Powell RJ, Campbell WB. A comparative study of treadmill tests and heel raising exercise for peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1997;13(3):301-5.

94. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. A critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. Surgery. 1982;91(6):686-93.

95. Scheffler A, Rieger H. Clinical information content of transcutaneous oxymetry (tcpO2) in peripheral arterial occlusive disease (a review of the methodological and clinical literature with a special reference to critical limb ischaemia). Vasa. 1992;21(2):111-26.

96. Got I. [Transcutaneous oxygen pressure (TcPO2): advantages and limitations]. Diabetes Metab. 1998;24(4):379-84.

97. Morales F, Graaff R, Smit AJ, Bertuglia S, Petoukhova AL, Steenbergen W, et al. How to assess post-occlusive reactive hyperaemia by means of laser Doppler perfusion monitoring: application of a standardised protocol to patients with peripheral arterial obstructive disease. Microvasc Res. 2005;69(1-2):17-23.

98. Rutherford RB, Lowenstein DH, Klein MF. Combining segmental systolic pressures and plethysmography to diagnose arterial occlusive disease of the legs. Am J Surg. 1979;138(2):211-8.

99. Serrano Hernando FJ, Martin Conejero A. [Peripheral artery disease: pathophysiology, diagnosis and treatment]. Rev Esp Cardiol. 2007;60(9):969-82.

100. Strandness DE, Jr., Schultz RD, Sumner DS, Rushmer RF. Ultrasonic flow detection. A useful technic in the evaluation of peripheral vascular disease. Am J Surg. 1967;113(3):311-20.

101. Gosling RG, Dunbar G, King DH, Newman DL, Side CD, Woodcock JP, et al. The quantitative analysis of occlusive peripheral arterial disease by a non-intrusive ultrasonic technique. Angiology. 1971;22(1):52-5.

102. Bascom PA, Johnston KW, Cobbold RS, Ojha M. Defining the limitations of measurements from Doppler spectral recordings. J Vasc Surg. 1996;24(1):34-44; discussion -5.

103. Johnston KW, Kassam M, Cobbold RS. Relationship between Doppler pulsatility index and direct femoral pressure measurements in the diagnosis of aortoiliac occlusive disease. Ultrasound Med Biol. 1983;9(3):271-81.

104. Jager KA, Phillips DJ, Martin RL, Hanson C, Roederer GO, Langlois YE, et al. Noninvasive mapping of lower limb arterial lesions. Ultrasound Med Biol. 1985;11(3):515-21.

105. Pinto F, Lencioni R, Napoli V, Petrucci R, Vignali C, Armillotta N, et al. Peripheral ischemic occlusive arterial disease: comparison of color Doppler sonography and angiography. J Ultrasound Med. 1996;15(10):697-704; quiz 5-6.

106. de Vries SO, Hunink MG, Polak JF. Summary receiver operating characteristic curves as a technique for meta-analysis of the diagnostic performance of duplex ultrasonography in peripheral arterial disease. Acad Radiol. 1996;3(4):361-9.

107. Willmann JK, Mayer D, Banyai M, Desbiolles LM, Verdun FR, Seifert B, et al. Evaluation of peripheral arterial bypass grafts with multi-detector row CT angiography: comparison with duplex US and digital subtraction angiography. Radiology. 2003;229(2):465-74.

108. Rieker O, Duber C, Schmiedt W, von Zitzewitz H, Schweden F, Thelen M. Prospective comparison of CT angiography of the legs with intraarterial digital subtraction angiography. AJR Am J Roentgenol. 1996;166(2):269-76.

109. Willmann JK, Wildermuth S, Pfammatter T, Roos JE, Seifert B, Hilfiker PR, et al. Aortoiliac and renal arteries: prospective intraindividual comparison of contrast-enhanced three-dimensional MR angiography and multi-detector row CT angiography. Radiology. 2003;226(3):798-811.

110. Martin ML, Tay KH, Flak B, Fry PD, Doyle DL, Taylor DC, et al. Multidetector CT angiography of the aortoiliac system and lower extremities: a prospective comparison with digital subtraction angiography. AJR Am J Roentgenol. 2003;180(4):1085-91.

111. Nelemans PJ, Leiner T, de Vet HC, van Engelshoven JM. Peripheral arterial disease: meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. Radiology. 2000;217(1):105-14.

112. Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. J Am Coll Cardiol. 2003;41(12):2114-8.

113. Olin JW. *Noninvasive cardiovascular imaging: a multimodality approach*: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia,; 2010.

114. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. Atherosclerosis. 2004;172(1):95-105.

115. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;385(9963):117-71.

116. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32(22):2851-906.

117. Rehring TF, Sandhoff BG, Stolcpart RS, Merenich JA, Hollis HW, Jr. Atherosclerotic risk factor control in patients with peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2005;41(5):816-22.

118. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Bmj. 2002;324(7329):71-86.

119. Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. J Intern Med. 2007;261(3):276-84.

120. Singh S, Sethi A, Singh M, Khosla K, Grewal N, Khosla S. Simultaneously measured inter-arm and inter-leg systolic blood pressure differences and cardiovascular risk stratification: a systemic review and meta-analysis. Journal of the American Society of Hypertension. 2015;9(8):640-50.

121. Shadman R, Criqui MH, Bundens WP, Fronek A, Denenberg JO, Gamst AC, et al. Subclavian artery stenosis: Prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(3):618-23.

122. Berger JS, Hochman J, Lobach I, Adelman MA, Riles TS, Rockman CB. Modifiable risk factor burden and the prevalence of peripheral artery disease in different vascular territories. J Vasc Surg. 2013;58(3):673-81.e1.

8

Otras aportaciones científicas

8.1. Comunicaciones y ponencias a congresos

Herráiz-Adillo A, Notario-Pacheco B, Mariana-Herráiz JA, Gras-Madrigal D, Pozuelo-Carrascosa DP. Precisión diagnóstica del Índice tobillo-brazo medido con oscilómetro OMRON M3 para el diagnóstico de Enfermedad Arterial Periférica en Atención Primaria. III Jornadas de Investigación en Atención Primaria de Castilla-La Mancha, Junio 2015.

Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa D, Garrido-Miguel M, **Herráiz-Adillo A**, Torrijos-Niño CE. Examinar la asociación entre los niveles de hemoglobina glicosilada (HBAIC) y mortalidad en población general. IV Jornadas de Investigación en Atención Primaria de Castilla-La Mancha, Abril 2016.

Herráiz-Adillo A, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Martínez-Vizcaíno V, Pozuelo-Carrascosa D, Notario-Pacheco B. Falta de acuerdo y validez entre el índice tobillo-brazo oscilométrico y Doppler, ¿qué hay detrás? V Jornadas de Investigación en Atención Primaria de Castilla-La Mancha, Abril 2017.

Herráiz-Adillo A, Piñar-Serrano O, Jiménez-Calvo C, Mariana-Herráiz JA. The use of the 2017 New International Criteria for electrocardiographic interpretation in young triathletes. Jornadas Internacionales de Investigación en Actividad Física y Salud, Diciembre 2017.

Cañete García-Prieto J, Calvo-Carralero C, Berlanga-Macías C, Hoyo-Mena A, Ruiz-Hermosa A, **Herráiz-Adillo A**. Effectiveness of a supervised physical exercise program to counteract metabolic syndrome. Jornadas Internacionales de Investigación en Actividad Física y Salud, Diciembre 2017.

Pozuelo-Carrascosa D, Díez-Fernández A, Solera-Martínez M, González-García A, **Herráiz-Adillo A**, Lucas-de la Cruz L. Effectiveness of school-based physical activity interventions on cardiometabolic risk factors in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. Jornadas Internacionales de Investigación en Actividad Física y Salud, Diciembre 2017.

Herráiz-Adillo A. Exploración del pie en el paciente diabético. I Jornadas Multiprofesionales de Atención Primaria, Septiembre 2017.

Herráiz-Adillo A, Soriano-Cano A, Bidner J, Gras-Madrigal D, Smoleñakova L, Mariana-Herráiz JA. ¿Puede el índice tobillo-brazo oscilométrico predecir mortalidad global en una cohorte de Atención Primaria? VI Jornadas de Investigación en Atención Primaria de Castilla-La Mancha, Abril 2018.

Herráiz-Adillo A, Soriano-Cano A, Bidner J, Gras-Madrigal D, Smoleñakova L, Mariana- Herráiz JA. ¿Puede el índice tobillo-brazo oscilométrico predecir mortalidad global en Atención Primaria? I Jornada Científica de Enfermería de la Gerencia de Atención Integrada de Cuenca, Mayo 2018.

Herráiz-Adillo A, Martínez-Vizcaíno V, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Garrido-Miguel M, Notario-Pacheco B. Estudio de precisión diagnóstica del índice tobillo-brazo oscilométrico en la enfermedad arterial periférica. I Jornada Científica de Enfermería de la Gerencia de Atención Integrada de Cuenca, Mayo 2018.

Herráiz-Adillo A, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Martínez-Vizcaíno V, Pozuelo-Carrascosa D, Notario-Pacheco B. La precisión del índice tobillo-brazo oscilométrico en el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica: una revisión sistemática y metaanálisis. I Jornada Científica de Enfermería de la Gerencia de Atención Integrada de Cuenca, Mayo 2018.



III Jornadas de Investigación en Atención Primaria de Castilla-La Mancha

Toledo, 19 y 20 de Junio de 2015

El trabajo:

"PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DEL ÍNDICE TOBILLO BRAZO MEDIDO CON OSCILÓMETRO OMRON M3 PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA EN ATENCIÓN PRIMARIA"

Herráiz Adillo A, Notario Pacheco B, Mariana Herráiz J A, Gras Madrigal A, Pozuelo Carrascosa. D P

Ha sido presentado como comunicación oral en las:

III JORNADAS DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA DE CASTILLA LA MANCHA

En Toledo a 20 de junio de 2015

Fdo.: Alberto Berrocoso Martinez
Presidente Comité Organizador

Fdo.: Francisco Lopez de Castro
Presidente comité Cientifico.

SCAMFYC
Sociedad Castellano-Manchega de Medicina de Familia y Comunitaria

REVISTA CLÍNICA DE MEDICINA DE FAMILIA

IV JORNADAS DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA DE CASTILLA-LA MANCHA

Ciudad Real, 22 y 23 de abril de 2016

El trabajo:

"EXAMINAR LA ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HBA1C) Y MORTALIDAD EN POBLACIÓN GENERAL"

"Cavero Redondo, Iván; Álvarez Bueno, Celia; Pozuelo Carrascosa, Diana P.; Garrido Miguel, Miriam; Herraiz Adillo, Angel; Torrijos Niño, Coral E."

Ha sido presentado en las:

IV JORNADAS DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA DE CASTILLA LA MANCHA

Reconocidas de interés Científico Sanitario por la Junta de Comunidades
Exp. 16001.

En Ciudad Real a 23 de abril de 2016

Fdo.: Antonio Alberto León Martín
Presidente Comité Organizador

Fdo.: Ignacio Párraga Martínez
Presidente comité Científico.

REVISTA CLÍNICA DE MEDICINA DE FAMILIA

SCAMFyC
Sociedad Castellano-Manchega de Medicina de Familia y Comunitaria

V Jornadas de Investigación en Atención Primaria de Castilla-la Mancha

Acreditadas de Interés Científico Sanitario

La comunicación oral:

"FALTA DE ACUERDO Y VALIDEZ ENTRE EL ÍNDICE TOBILLO BRAZO OSCILOMÉTRICO Y DOPPLER, ¿QUÉ HAY DETRÁS?"

"Ángel Herráiz-Adillo, Iván Cavero-Redondo, Celia Álvarez-Bueno, Vicente Martínez-Vizcaíno, Diana P Pozuelo-Carrascosa y Blanca Notario-Pacheco"

Ha sido presentada en las:

V JORNADAS DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA DE CASTILLA LA MANCHA

Reconocidas de interés Científico Sanitario por la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha con nº.Exp. 17007.

En Albacete a 22 de abril de 2017

Fdo.: Miriam Martínez Carretero
Presidente Comité Organizador

Fdo.: Ignacio Párraga Martínez
Presidente Comité Científico

REVISTA CLÍNICA DE MEDICINA DE FAMILIA

Castilla-La Mancha

SCAMFyC
Sociedad Castellano-Manchega de Medicina de Familia y Comunitaria



UCLM
CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Universidad de Castilla-La Mancha

Jornadas Internacionales de Investigación en Actividad física y Salud
International Meeting of Research in Physical Activity and Health
13 y 14 de diciembre de 2017
13th and 14th December 2017

CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN ORAL

Tras la **revisión por pares** realizada por el Comité Científico, su trabajo fue aceptado y **PRESENTADO** en las Jornadas Internacionales de Investigación en Actividad física y Salud como **PRESENTACIÓN ORAL**:

Título: The use of refined seattle criteria for electrocardiographic interpretation in young triathletes.

Autores: Herraiz-Adillo, Ángel; Piñar-Serrano, Olga; Jiménez-Calvo, Carlos; Mariana-Herraiz, Julián Ángel.

CERTIFICATE OF ORAL PRESENTATION

It is our pleasure to confirm that your proposal has been accepted, **after peer review** by the Scientific Commitee, and has been **PRESENTED** at the International Meeting of Research in Physical Activity and Health as an **ORAL PRESENTATION** as follows:

Presentation Title: The use of refined seattle criteria for electrocardiographic interpretation in young triathletes.

Authors: Herraiz-Adillo, Ángel; Piñar-Serrano, Olga; Jiménez-Calvo, Carlos; Mariana-Herraiz, Julián Ángel.

Cuenca (España), 14 diciembre 2017
Cuenca (Spain), 14th December 2017

Castilla-La Mancha

movi fitness

cesa
Centro de Estudios Socio-Sanitarios

Presidenta del Comité Organizador
Organizing Committee

Mairena Sánchez López

Presidente del Comité Científico
Scientific Committee

Iván Cavero Redondo

Actividad reconocida de interés científico-sanitario con 0,5 créditos ECTS (19 horas)

ID. DOCUMENTO	5UNBILcOer		Página: 1 / 1
FIRMADO POR		FECHA FIRMA	ID. FIRMA
24399336Q CAVERO REDONDO IVAN		18-12-2017 19:07:42	1513620468089
70578881T SANCHEZ LOPEZ MAIRENA		19-12-2017 08:59:04	1513670335880

5UNBILcOer

Calle Altagracia numero 50 Ciudad Real - Ciudad Real - 13071. Tfno.: 902204100 Fax.: 902204130 - https://www.sede.uclm.es - e-mail: administracion.electronica@uclm.es

Documento firmado digitalmente. Para verificar la validez de la firma acceda a https://www.sede.uclm.es/verificadorFirmas/uclm



UCLM
CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Universidad de Castilla-La Mancha

Jornadas Internacionales de Investigación en Actividad física y Salud
International Meeting of Research in Physical Activity and Health
13 y 14 de diciembre de 2017
13th and 14th December 2017

CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN DE PÓSTER

Tras la **revisión por pares** realizada por el Comité Científico, su trabajo fue aceptado y **PRESENTADO** en las Jornadas Internacionales de Investigación en Actividad física y Salud como **PRESENTACIÓN PÓSTER**:

Título: Effectiveness of a supervised physical exercise program to counteract metabolic syndrome.

Autores: Cañete García-Prieto, Jorge; Calvo-Carralero, Cristina; Berlanga-Macías, Carlos; Hoyo-Mena, Alicia; Ruiz-Hermosa, Abel; Herraiz-Adillo, Ángel.

CERTIFICATE OF POSTER PRESENTATION

It is our pleasure to confirm that your proposal has been accepted, **after peer review** by the Scientific Commitee, and has been **PRESENTED** at the International Meeting of Research in Physical Activity and Health as a **POSTER PRESENTATION** as follows:

Title: Effectiveness of a supervised physical exercise program to counteract metabolic syndrome.

Authors: Cañete García-Prieto, Jorge; Calvo-Carralero, Cristina; Berlanga-Macías, Carlos; Hoyo-Mena, Alicia; Ruiz-Hermosa, Abel; Herraiz-Adillo, Ángel.

Cuenca (España), 14 diciembre 2017
Cuenca (Spain), 14th December 2017

Castilla-La Mancha

movi fitness

cesa
Centro de Estudios Socio-Sanitarios

Presidenta del Comité Organizador
Organizing Committee

Mairena Sánchez López

Presidente del Comité Científico
Scientific Committee

Iván Cavero Redondo

Actividad reconocida de interés científico-sanitario con 0,5 créditos ECTS (19 horas)

ID. DOCUMENTO	8spla8Wvuz		Página: 1 / 1
FIRMADO POR		FECHA FIRMA	ID. FIRMA
24399336Q CAVERO REDONDO IVAN		18-12-2017 19:12:31	1513620752377
70578881T SANCHEZ LOPEZ MAIRENA		19-12-2017 08:59:45	1513670379315

8spla8Wvuz

Calle Altagracia numero 50 Ciudad Real - Ciudad Real - 13071. Tfno.: 902204100 Fax.: 902204130 - https://www.sede.uclm.es - e-mail: administracion.electronica@uclm.es

Documento firmado digitalmente. Para verificar la validez de la firma acceda a https://www.sede.uclm.es/verificadorFirmas/uclm



UCLM
CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Universidad de Castilla-La Mancha

Jornadas Internacionales de Investigación en Actividad física y Salud
International Meeting of Research in Physical Activity and Health
13 y 14 de diciembre de 2017
13th and 14th December 2017

CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN DE PÓSTER

Tras la **revisión por pares** realizada por el Comité Científico, su trabajo fue aceptado y **PRESENTADO** en las Jornadas Internacionales de Investigación en Actividad física y Salud como **PRESENTACIÓN PÓSTER**:

Título: Effectiveness of school-based physical activity interventions on cardiometabolic risk factors in children: a meta-analysis of randomised controlled trials.

Autores: Pozuelo-Carrascosa, Diana P.; Díez-Fernández, Ana; Solera-Martínez, Montserrat; González-García, Alberto; Herraiz-Adillo, Ángel; Lucas-de la Cruz, Lidia.

CERTIFICATE OF POSTER PRESENTATION

It is our pleasure to confirm that your proposal has been accepted, **after peer review** by the Scientific Commitee, and has been **PRESENTED** at the International Meeting of Research in Physical Activity and Health as a **POSTER PRESENTATION** as follows:

Title: Effectiveness of school-based physical activity interventions on cardiometabolic risk factors in children: a meta-analysis of randomised controlled trials.

Authors: Pozuelo-Carrascosa, Diana P.; Díez-Fernández, Ana; Solera-Martínez, Montserrat; González-García, Alberto; Herraiz-Adillo, Ángel; Lucas-de la Cruz, Lidia.

Cuenca (España), 14 diciembre 2017
Cuenca (Spain), 14th December 2017

Castilla-La Mancha

movi fitness

cesa
Centro de Estudios Socio-Sanitarios

Presidenta del Comité Organizador
Organizing Committee

Mairena Sánchez López

Presidente del Comité Científico
Scientific Committee

Iván Cavero Redondo

Actividad reconocida de interés científico-sanitario con 0,5 créditos ECTS (19 horas)

ID. DOCUMENTO	zHDDU0tKAq		Página: 1 / 1
FIRMADO POR		FECHA FIRMA	ID. FIRMA
24399336Q CAVERO REDONDO IVAN		18-12-2017 19:12:12	1513620735079
70578881T SANCHEZ LOPEZ MAIRENA		19-12-2017 08:57:24	1513670236849

zHDDU0tKAq

Calle Altagracia numero 50 Ciudad Real - Ciudad Real - 13071. Tlno.: 902204100 Fax.: 902204130 - https://www.sede.uclm.es - e-mail: administracion.electronica@uclm.es

Documento firmado digitalmente. Para verificar la validez de la firma acceda a https://www.sede.uclm.es/verificadorFirmas/uclm

D.: **ÁNGEL HERRÁIZ ADILLO**

Ha impartido el Taller*:*

***"Exploración del pie en el paciente diabético"*.**

Con una duración de **2 horas**

1as JORNADAS MULTIPROFESIONALES DE ATENCIÓN PRIMARIA EN CASTILLA-LA MANCHA

Para profesionales de Atención Primaria

(Número de expediente: **P-2017-8685**)

Actividad acreditada por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de Castilla-La Mancha del Sistema de Acreditación de la Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

Celebrado en Cuenca, 29 y 30 de septiembre de 2017.

En Cuenca a 30 de septiembre de 2017.

Fdo.: Mercedes de la Ossa Moreno
Comité científico

Fdo.: Agustina Moraleda Borlado
Comité organizador

Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha

VI JORNADAS
DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA

La comunicación oral:

"¿PUEDE EL ÍNDICE TOBILLO BRAZO OSCILOMÉTRICO PREDECIR MORTALIDAD GLOBAL EN UNA COHORTE DE ATENCIÓN PRIMARIA?"

"Ángel Herráiz Adillo, Alba Soriano Cano, Johana Bidner, Dori Gras Madrigal, Lubica Smoleňakova, Julián Ángel Mariana Herráiz
"

Ha sido presentada en las:

VI JORNADAS DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA DE CASTILLA LA MANCHA

Reconocidas de interés Científico Sanitario por la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha con nº .Exp.: 18007.

En Albacete a 21 de abril de 2017

Fdo.: Alberto Berrocoso Martínez
Presidente Comité Organizador

Fdo.: Ignacio Párraga Martínez
Presidente Comité Científico

SCAMFYC
Sociedad Castellano-Manchega de Medicina de Familia y Comunitaria

Castilla-La Mancha

REVISTA CLÍNICA DE MEDICINA DE FAMILIA

Tendiendo puentes hacia la excelencia en el cuidado

I JORNADA CIENTÍFICA DE ENFERMERÍA DE LA GERENCIA DE ATENCIÓN INTEGRADA DE CUENCA
Actividad acreditada por l a CFC-CLM nº exp. P-2018-10327
Cuenca 25 de Mayo de 2018

CERTIFICADO
COMUNICACIÓN ORAL

"¿PUEDE EL ÍNDICE TOBILLO BRAZO OSCILOMÉTRICO PREDECIR MORTALIDAD GLOBAL EN ATENCIÓN PRIMARIA?"

Autores: **Angel Herráiz Adillo, Alba Soriano Cano, Joana Bidner, Dori Gras Madrigal, Lubica Smoleñakova, Julián Angel Mariana Herráiz**
Que ha sido presentada en la **I JORNADA CIENTÍFICA DE ENFERMERÍA DE LA GERENCIA DE ATENCIÓN INTEGRADA DE CUENCA** *celebrada en Cuenca el día 25 de Mayo de 2018*

Y para que así conste, se expide la presente certificación en Cuenca a 25 de Mayo de 2018

Fdo. : Dª Beatriz Cervera Monteagudo
Comité Científico

ÁREA INTEGRADA CUENCA

Fdo.: D. José Mª Pastor Cañada
Comité Organizador

UCLM Universidad de Castilla-La Mancha

ÁREA INTEGRADA CUENCA

COLEGIO OFICIAL DE ENFERMERÍA CUENCA

sescam Servicio de Salud de Castilla-La Mancha

Tendiendo puentes hacia la excelencia en el cuidado

I JORNADA CIENTÍFICA DE ENFERMERÍA DE LA GERENCIA DE ATENCIÓN INTEGRADA DE CUENCA

Actividad acreditada por l a CFC-CLM nº exp. P-2018-10327

Cuenca 25 de Mayo de 2018

CERTIFICADO
COMUNICACIÓN ORAL

"ESTUDIO DE PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DEL ÍNDICE TOBILLO BRAZO OSCILOMÉTRICO EN LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA"

Autores: **Angel Herráiz Adillo, Vicente Martínez Vizcaíno, Iván Cavero Redondo, Celia Alvárez Bueno, Miriam Garrido Miguel, Blanca Notario Pacheco**

Que ha sido presentada en la **I JORNADA CIENTÍFICA DE ENFERMERÍA DE LA GERENCIA DE ATENCIÓN INTEGRADA DE CUENCA** *celebrada en Cuenca el día 25 de Mayo de 2018*

Y para que así conste, se expide la presente certificación en Cuenca a 25 de Mayo de 2018

Fdo. : Dª Beatriz Cervera Monteagudo
Comité Científico

ÁREA INTEGRADA

Fdo.: D. José Mª Pastor Cañada
Comité Organizador

UCLM Universidad de Castilla-La Mancha

ÁREA INTEGRADA CUENCA

COLEGIO OFICIAL DE ENFERMERÍA CUENCA

sescam Servicio de Salud de Castilla-La Mancha

Tendiendo puentes hacia la excelencia en el cuidado

I JORNADA CIENTÍFICA DE ENFERMERÍA DE LA GERENCIA DE ATENCIÓN INTEGRADA DE CUENCA
Actividad acreditada por l a CFC-CLM nº exp. P-2018-10327
Cuenca 25 de Mayo de 2018

CERTIFICADO
COMUNICACIÓN ORAL

"LA PRECISIÓN DEL ÍNDICE TOBILLO BRAZO OSCILOMÉTRICO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS"

Autores: **Angel Herráiz Adillo, Iván Cavero Redondo, Celia Alvárez Bueno, Vicente Martínez Vizcaíno, Diana P. Pozuelo Carrascosa, Blanca Notario Pacheco**
Que ha sido presentada en la **I JORNADA CIENTÍFICA DE ENFERMERÍA DE LA GERENCIA DE ATENCIÓN INTEGRADA DE CUENCA** *celebrada en Cuenca el día 25 de Mayo de 2018*

Y para que así conste, se expide la presente certificación en Cuenca a 25 de Mayo de 2018

Fdo. : Dª Beatriz Cervera Monteagudo
Comité Científico

ÁREA INTEGRADA CUENCA

Fdo.: D. José Mª Pastor Cañada
Comité Organizador

UCLM Universidad de Castilla-La Mancha

ÁREA INTEGRADA CUENCA

COLEGIO OFICIAL DE ENFERMERÍA CUENCA

sescam Servicio de Salud de Castilla-La Mancha

8.2. Capítulos de libro

Herráiz-Adillo A. Técnicas y Procedimientos de Enfermería. Serie de la A a la Z. 2ª ed. Madrid: Editorial DAE (Grupo PARADIGMA); 2016.

DIFUSIÓN AVANCES DE ENFERMERÍA

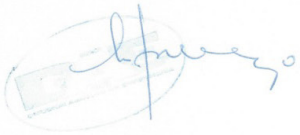
metas DE ENFERMERÍA

Pilar Arroyo Gordo
Directora de Proyectos Editoriales

CERTIFICA

Que D. **Ángel Herráiz Adillo** ha sido autor del volumen **Técnicas y Procedimientos de Enfermería** en la 2ª edición de la **Serie de la A a la Z**, que está en prensa, participando en la realización de 50 capítulos indicados en el Anexo I, publicado por la Editorial DAE (Grupo PARADIGMA).

Lo que firmo en Madrid, a 25 de noviembre del año 2016 para que conste a los efectos que se consideren oportunos.



Pilar Arroyo Gordo

DIFUSIÓN AVANCES DE ENFERMERÍA S.L. • Inscrita en el Reg. Merc. de Valencia. Tomo 5936, Libro 3242, Folio 206, Sec. 8ª, Hoja V-57382 • CIF B-96695853

ISBN: 978-84-92815-97-5

C/ Manuel Uribe, 13 – Bajo dcha. – 28033 MADRID • Tel.: 96 112 35 44 • Fax: 91 721 91 94 • E-mail: dae-editorial@enfermeria21.com
Pol. Ind. Oliveral, Parcela 1, Bloque A, Nave 3 • Ctra. Nacional III (Madrid-Valencia), salida 342 • 46190 RIBARROJA (Valencia) • Tel.: 96 166 89 50 • Fax: 96 166 81 60

DIFUSIÓN AVANCES DE ENFERMERÍA

metas DE ENFERMERÍA

ANEXO I

Los capítulos elaborados por D. **Ángel Herráiz Adillo** son los siguientes:

- Acceso arterial.
- Acceso intradérmico.
- Acceso intramuscular.
- Acceso intramuscular con técnica en Z.
- Acceso intravenoso central con catéter por vía periférica.
- Acceso intravenoso con aguja.
- Acceso intravenoso con catéter periférico.
- Acceso subcutáneo.
- Balance hídrico.
- Cardioversión Sincronizada.
- Cooximetría.
- Desimpactación fecal.
- Drenaje torácico.
- Drenaje torácico. Sistemas de aspiración.
- Enema de limpieza.
- Hemostasia provisional, métodos de.
- Índice Tobillo-Brazo.
- Medicamentos: vía enteral, administración de.
- Medicamentos: vía inhalatoria, administración de.
- Medicamentos: vía oftálmica, administración de.
- Medicamentos: vía oral, administración de.
- Medicamentos: vía ótica, administración de.
- Medicamentos: vía rectal, administración de.
- Medicamentos: vía tópica, administración de.
- Medicamentos: vía vaginal, administración de.
- Medicamentos: vía intradérmica, administración de.
- Medicamentos: vía intramuscular, administración de.
- Medicamentos: vía intravenosa en bolo con aguja, administración de.
- Medicamentos: vía intravenosa en bolo con catéter, administración de.
- Medicamentos: vía intravenosa en minibolsa de perfusión, administración de.
- Medicamentos: vía subcutánea, administración de.
- Nutrición enteral.
- Nutrición parenteral.
- Paracentesis abdominal.
- Pie diabético.
- Presión venosa central.
- Sondaje rectal.
- Suturas, infiltraciones con anestesia local previo a.
- Taponamiento nasal anterior.
- Taponamiento nasal posterior.
- Tilt test o prueba en tabla basculante.
- Torniquete.
- Tubo torácico, implantación de.
- Vendajes.
- Vendajes compresivos.
- Vendajes de fijación o contentivos.
- Vendajes funcionales.
- Vendajes inmovilizadores blandos.
- Vendajes rígidos. Yesos y férulas.
- Medicamentos: vía nasal, administración de.

Pilar Arroyo Gordo

DIFUSION AVANCES DE ENFERMERÍA S.L. • Inscrita en el Reg. Merc. de Valencia, Tomo 5936, Libro 3242, Folio 206, Sec. 8ª, Hoja V-57382 • CIF B-96695853

C/ Manuel Uribe, 13 – Bajo dcha. – 28033 MADRID • Tel.: 96 112 35 44 • Fax: 91 721 91 94 • E-mail: dae-editorial@enfermeria21.com
Pol. Ind. Oliveral, Parcela 1, Bloque A, Nave 3 • Ctra. Nacional III (Madrid-Valencia), salida 342 • 46190 RIBARROJA (Valencia) • Tel.: 96 166 89 50 • Fax: 96 166 81 60

8.3. Otras publicaciones

Martínez-Hortelano JA, Cavero Redondo I, Álvarez Bueno C, **Herráiz Adillo A**, Berlanga Macías C, Martínez Vizcaíno V. Gestational weight gain and offspring cognition: a systematic review. Enviado a: Maternal & Child Nutrition. 2018.

Pozuelo-Carrascosa DP, Cavero Redondo I, **Herráiz-Adillo A**, Díez-Fernández A, Martínez-Vizcaíno V. Effectiveness of school-based physical activity interventions on cardiometabolic risk factors in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. Enviado a Pediatrics. 2018.

8.4. Premios

Herráiz-Adillo A, Notario-Pacheco B, Mariana-Herráiz JA, Gras-Madrigal D, Pozuelo-Carrascosa DP. Precisión diagnóstica del Índice tobillo-brazo medido con oscilómetro OMRON M3 para el diagnóstico de Enfermedad Arterial Periférica en Atención Primaria. Premio al mejor trabajo de investigación. III Jornadas de Investigación en Atención Primaria de Castilla-La Mancha, Junio 2015.

Premio extraordinario fin de estudios. Máster Universitario en Investigación Sociosanitaria. Universidad de Castilla-La Manca, Diciembre 2015.

Herráiz-Adillo A, Soriano-Cano A, Bidner J, Gras-Madrigal D, Smoleñakova L, Mariana-Herráiz JA. ¿Puede el índice tobillo-brazo oscilométrico predecir mortalidad global en Atención Primaria? Premio a la mejor comunicación oral. I Jornada Científica de Enfermería de la Gerencia de Atención Integrada de Cuenca, Mayo 2018.



III Jornadas de Investigación en Atención Primaria de Castilla-La Mancha

Toledo, 19 y 20 de Junio de 2015

La comunicación oral:

"PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DEL ÍNDICE TOBILLO BRAZO MEDIDO CON OSCILÓMETRO OMRON M3 PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA EN ATENCIÓN PRIMARIA"

"Herráiz Adillo A, Notario Pacheco B, Mariana Herráiz JA, Gras Madrigal A, Pozuelo Carrascosa. DP"

Ha sido galardonada con:

EL 1er PREMIO AL MEJOR TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE LAS III JORNADAS DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA DE CASTILLA LA MANCHA

En Toledo a 20 de junio de 2015

Fdo.: Alberto Berrocoso Martinez
Presidente Comité Organizador

Fdo.: Francisco Lopez de Castro
Presidente comité Cientifico.

SCAMFyC
Sociedad Castellano-Manchega de Medicina de Familia y Comunitaria

REVISTA CLÍNICA DE MEDICINA DE FAMILIA

Universidad de
Castilla-La Mancha

PREMIO EXTRAORDINARIO FIN DE ESTUDIOS

D. Ángel Herraiz Adillo

Con DNI nº 4602152 perteneciente a la titulación denominada "Máster Universitario en Investigación Sociosanitaria", se le ha otorgado el PREMIO EXTRAORDINARIO FIN DE ESTUDIOS correspondiente al curso académico 2014/2015, con una nota media de su expediente de 9,34 puntos.

La concesión de dicho premio, será recogida en el expediente y certificaciones académicas, suponiendo la exención de expedición de títulos.

Se expide el presente certificado, en aplicación de la Normativa sobre concesión de los "*Premios Extraordinarios en los Estudios Oficiales de Grado y Máster de la Universidad de Castilla-La Mancha*", aprobada en Consejo de Gobierno el 28 de mayo de 2014.

Ciudad Real, 4 de diciembre de 2015

Sr. Coordinador del Máster Universitario en Investigación Sociosanitaria

Sr. Secretario General de la Universidad de Castilla-La Mancha

Tendiendo puentes hacia la excelencia en el cuidado

I JORNADA CIENTÍFICA DE ENFERMERÍA DE LA GERENCIA DE ATENCIÓN INTEGRADA DE CUENCA

Actividad acreditada por la CFC-CLM nº exp. P-2018-10327

Cuenca 25 de Mayo de 2018

Los Comités Científico y Organizador de la ***I JORNADA CIENTÍFICA DE ENFERMERÍA DE LA GERENCIA DE ATENCIÓN INTEGRADA DE CUENCA***

Otorgan:

PREMIO MEJOR COMUNICACIÓN ORAL a

"¿PUEDE EL ÍNDICE TOBILLO BRAZO OSCILOMÉTRICO PREDECIR MORTALIDAD GLOBAL EN ATENCIÓN PRIMARIA?"

Autores: **Angel Herráiz Adillo, Alba Soriano Cano, Joana Bidner, Dori Gras Madrigal, Lubica Smoleñakova, Julián Angel Mariana Herráiz**

En Cuenca a 25 de Mayo de 2018

Fdo.:Dª Beatriz Cervera Monteagudo
Comité Científico

Fdo.: D. José Mª Pastor Cañada
Comité Organizador

UCLM Universidad de Castilla-La Mancha

ÁREA INTEGRADA CUENCA

COLEGIO OFICIAL DE ENFERMERÍA CUENCA

sescam Servicio de Salud de Castilla-La Mancha

9

Anexos

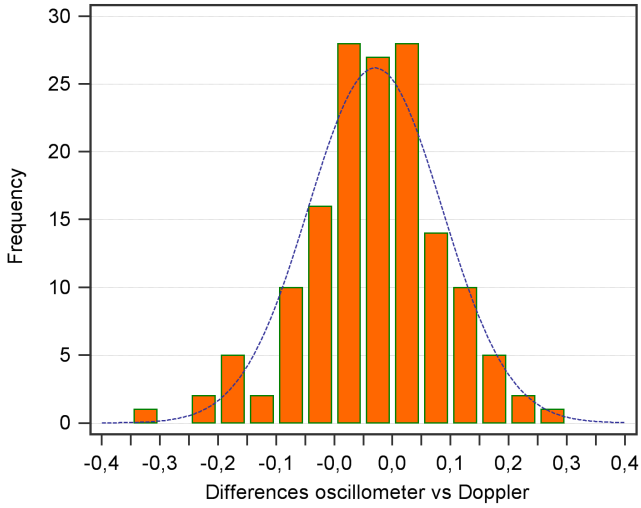
9.1. Manuscrito 1

Manuscrito 1. Gráfico S1.
"STARD check-list" del estudio.

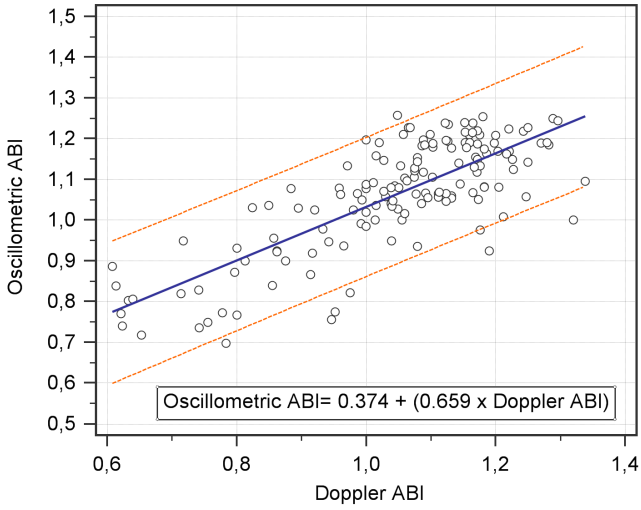
Section & Topic	No	Item	Reported on page #
TITLE OR ABSTRACT			
	1	Identification as a study of diagnostic accuracy using at least one measure of accuracy (such as sensitivity, specificity, predictive values, or AUC)	0
ABSTRACT			
	2	Structured summary of study design, methods, results, and conclusions (for specific guidance, see STARD for Abstracts)	1
INTRODUCTION			
	3	Scientific and clinical background, including the intended use and clinical role of the index test	2, 3
	4	Study objectives and hypotheses	3
METHODS			
Study design	**5**	Whether data collection was planned before the index test and reference standard were performed (prospective study) or after (retrospective study)	3
Participants	**6**	Eligibility criteria	3, 4
	7	On what basis potentially eligible participants were identified (such as symptoms, results from previous test, inclusion in registry)	3, 4
	8	Where and when potentially eligible participants were identified (setting, location and dates)	3, 4
	9	Whether participants formed a consecutive, random or convenience series	3, 4
Test methods	**10a**	Index test, in sufficient detail to allow replication	5, 6
	10b	Reference standard, in sufficient detail to allow replication	5
	11	Rationale for choosing the reference standard (if alternatives exist)	2
	12a	Definition of and rationale for test positivity cut-offs or result categories of the index test, distinguishing pre-specified from exploratory	7, 16
	12b	Definition of and rationale for test positivity cut-offs or result categories of the reference standard, distinguishing pre-specified from exploratory	2, 8
	13a	Whether clinical information and reference standard results were available to the performers/readers of the index test	4, 17, 18
	13b	Whether clinical information and index test results were available to the assessors of the reference standard	4, 17, 18

Analysis	**14**	Methods for estimating or comparing measures of diagnostic accuracy	6, 7
	15	How indeterminate index test or reference standard results were handled	7-14
	16	How missing data on the index test and reference standard were handled	7-14
	17	Any analyses of variability in diagnostic accuracy, distinguishing pre-specified from exploratory	13
	18	Intended sample size and how it was determined	4
RESULTS			
Participants	**19**	Flow of participants, using a diagram	7
	20	Baseline demographic and clinical characteristics of participants	8
	21a	Distribution of severity of disease in those with the target condition	8
	21b	Distribution of alternative diagnoses in those without the target condition	N/A
	22	Time interval and any clinical interventions between index test and reference standard	4
Test results	**23**	Cross tabulation of the index test results (or their distribution) by the results of the reference standard	22, 23
	24	Estimates of diagnostic accuracy and their precision (such as 95% confidence intervals)	13
	25	Any adverse events from performing the index test or the reference standard	6
DISCUSSION			
	26	Study limitations, including sources of potential bias, statistical uncertainty, and generalisability	17, 18
	27	Implications for practice, including the intended use and clinical role of the index test	17
OTHER INFORMATION			
	28	Registration number and name of registry	4
	29	Where the full study protocol can be accessed	N/A
	30	Sources of funding and other support; role of funders	See "Funding"

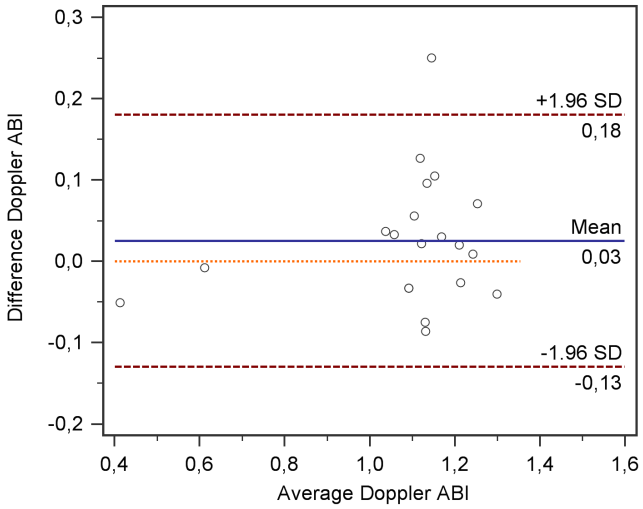
Manuscrito 1. Figura S1.
Histograma de las diferencias entre el ITB oscilométrico e ITB Doppler.



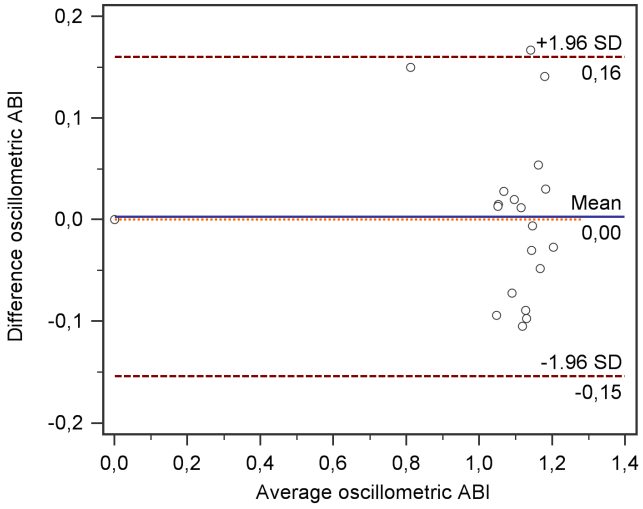
Manuscrito 1. Figura S2.
Gráfico de dispersión del ITB oscilométrico e ITB Doppler.



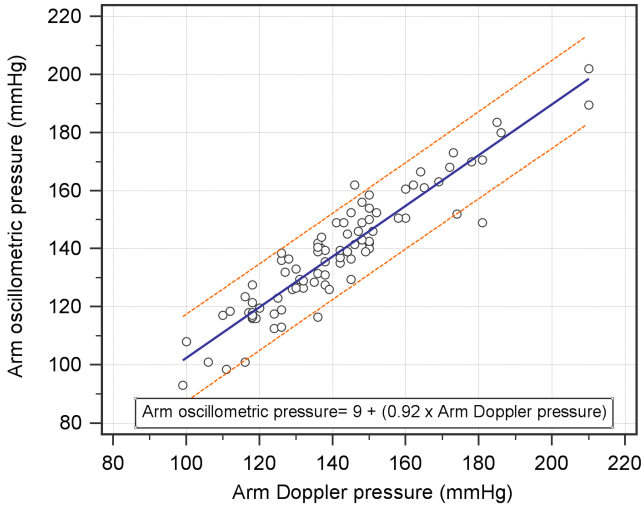
Manuscrito 1. Figura S3.
Gráfico de Bland y Altman de la reproducibilidad del ITB Doppler.



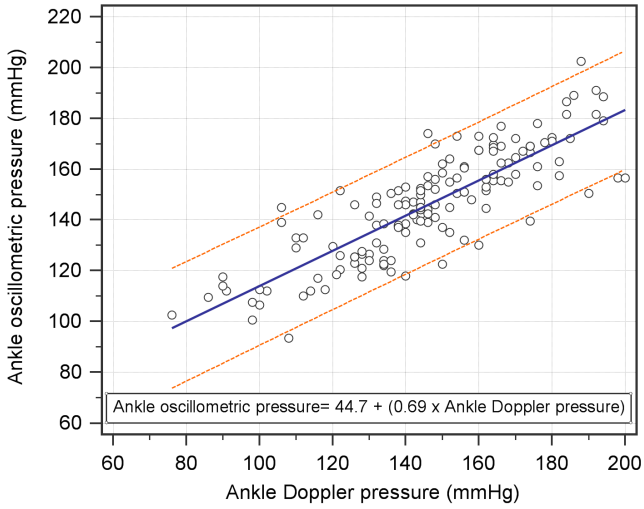
Manuscrito 1. Figura S4.
Gráfico de Bland y Altman de la reproducibilidad del ITB oscilométrico.



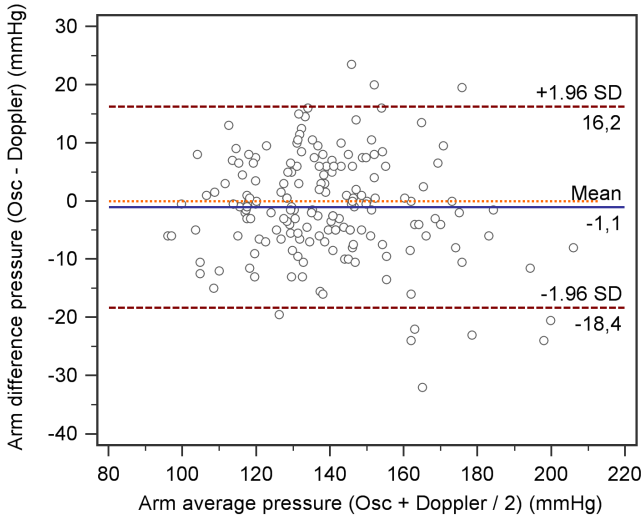
Manuscrito 1. Figura S5.
Diagrama de dispersión de las presiones oscilométricas del brazo vs presiones Doppler.



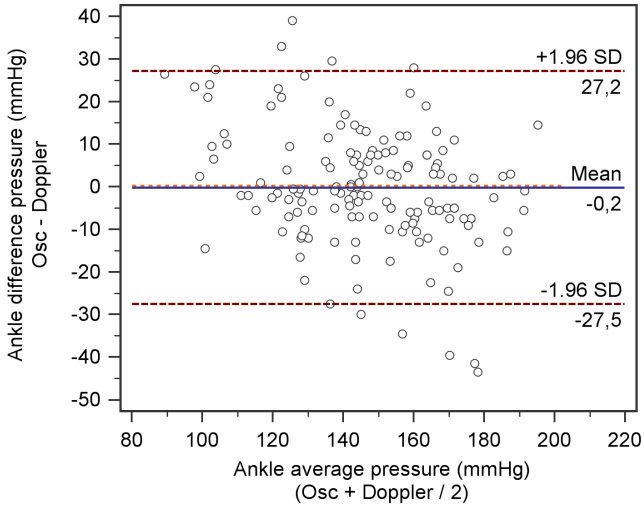
Manuscrito 1. Figura S6.
Diagrama de dispersión de las presiones oscilométricas del tobillo vs presiones Doppler.



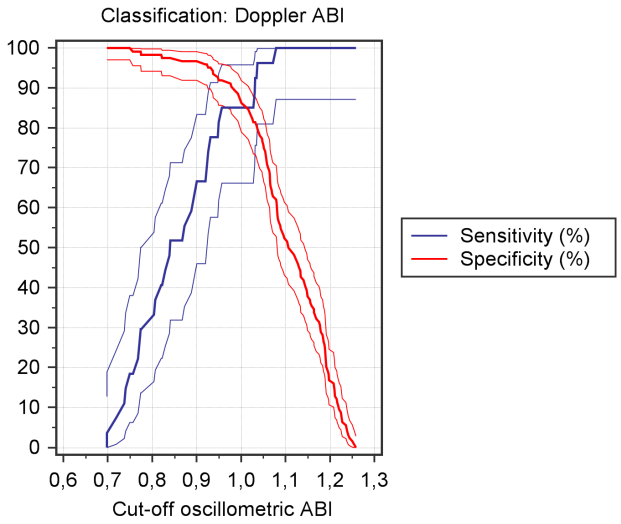
Manuscrito 1. Figura S7.
Gráfico de Bland y Altman de las presiones oscilométricas vs Doppler en el brazo.



Manuscrito 1. Figura S8.
Gráfico de Bland y Altman de las presiones oscilométricas vs Doppler en el tobillo.



Manuscrito 1. Figura S9.
Gráfico de determinación del mejor punto de corte que maximiza sensibilidad y especificidad.



Manuscrito 1. Tabla S1.
Tabla 2x2 del test de referencia (Doppler) y test a evaluar (oscilómetro) en la determinación del ITB, excluyendo errores oscilométricos y miembros calcificados.

	PAD positive (Doppler ABI < 0.9)	**PAD negative** (Doppler ABI ≥ 0.9)	**Total**
Test positive (Oscillometric ABI < 0.9)	18	4	22
Test negative (Oscillometric ABI ≥ 0.9)	9	120	129
Total	27	124	151

Manuscrito 1. Tabla S2.
Tabla 2x2 del test de referencia (Doppler) y test a evaluar (oscilómetro) en la determinación del ITB, excluyendo los miembros calcificados y considerando los errores oscilométricos como EAP equivalentes.

	PAD positive (Doppler ABI < 0.9)	**PAD negative** (Doppler ABI ≥ 0.9)	**Total**
Test positive (Oscillometric ABI < 0.9)	33	5	38
Test negative (Oscillometric ABI ≥ 0.9)	9	120	129
Total	42	125	167

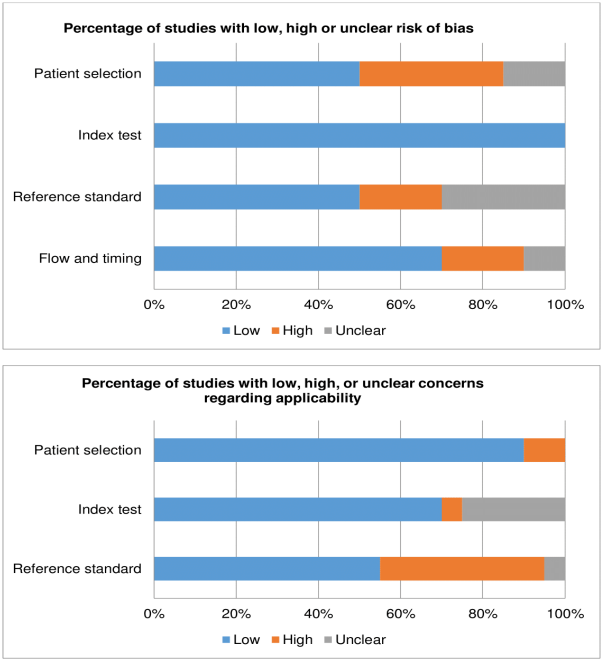
Manuscrito 1. Tabla S3.
Tabla 2x2 del test de referencia (Doppler) y test a evaluar (oscilómetro) en la determinación del ITB, incluyendo los miembros calcificados y los errores oscilométricos como EAP equivalentes.

	PAD positive (Doppler ABI < 0.9)	**PAD negative** (Doppler ABI ≥ 0.9)	**Total**
Test positive (Oscillometric ABI < 0.9)	43	5	48
Test negative (Oscillometric ABI ≥ 0.9)	12	120	132
Total	55	125	180

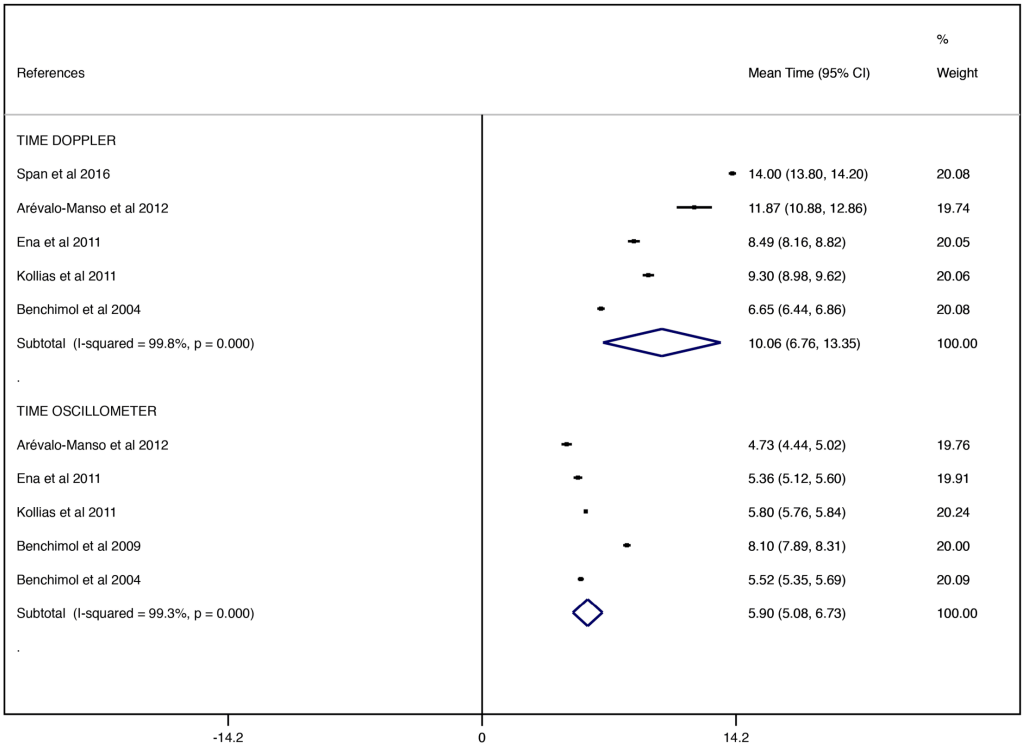
9.2. Manuscrito 2

Manuscrito 2. Figura S1.
Puntuación QUADAS-2 que evalúa el riesgo de sesgo y aplicabilidad de los distintos estudios.

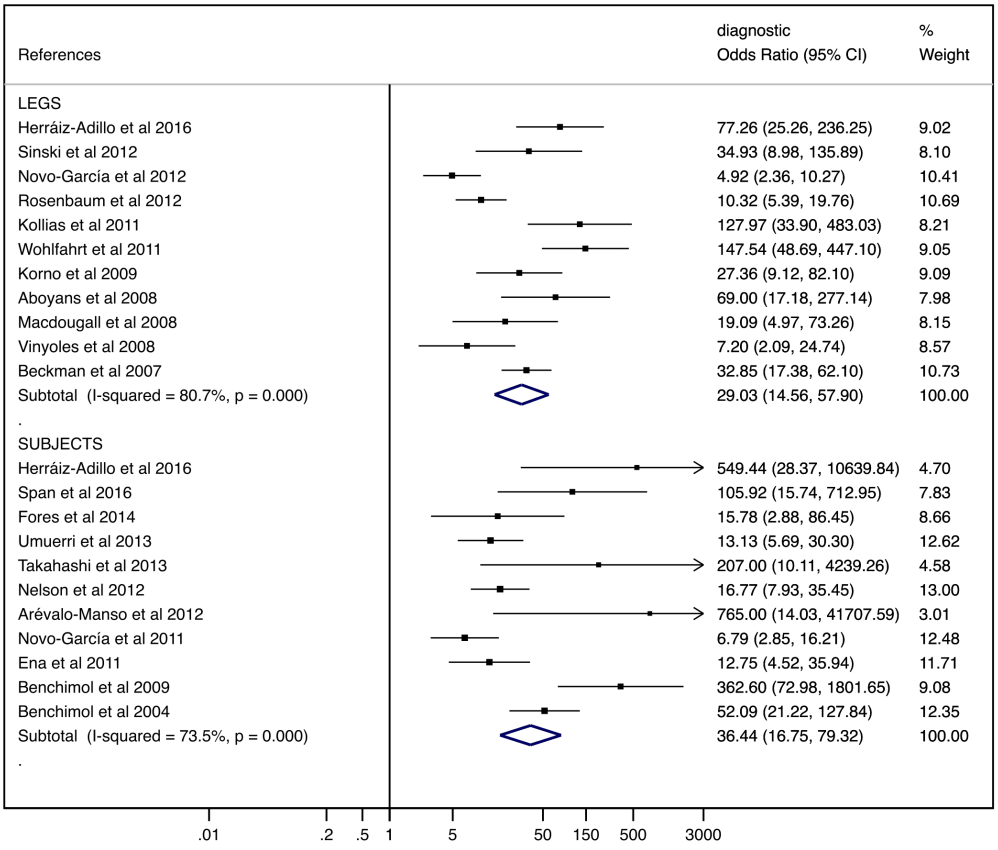
Supplementary Figure S1. QUADAS-2 scores assessment of the risk of bias and concerns regarding applicability.



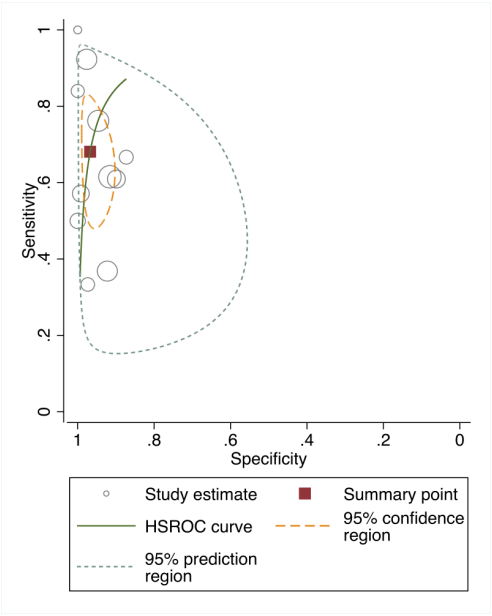
Manuscrito 2. Figura S2.
Tiempo de medición del ITB Doppler e ITB oscilométrico.



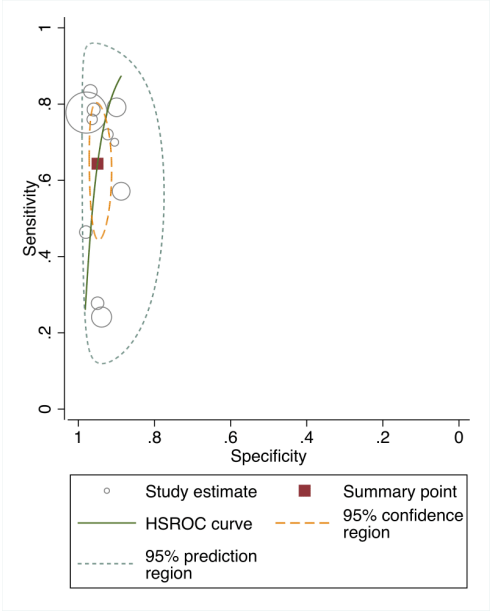
Manuscrito 2. Figura S3.
Odds ratio diagnóstico según la unidad de análisis: piernas vs sujetos.



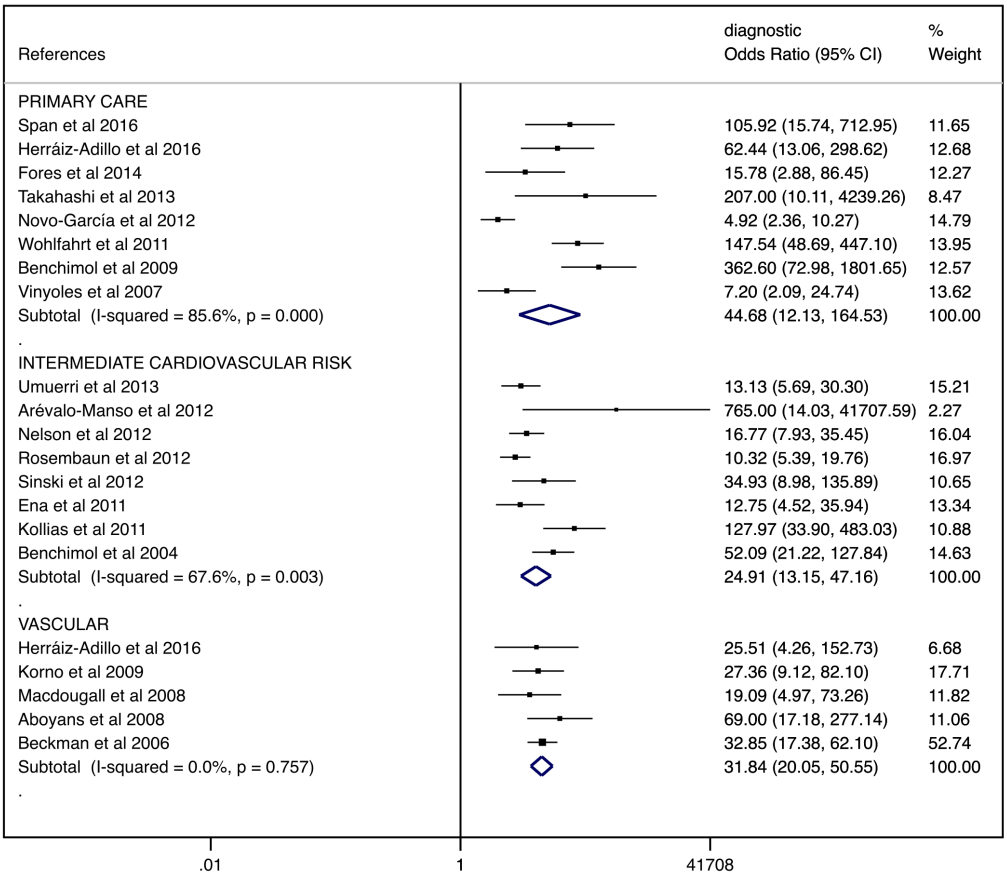
Manuscrito 2. Figura S4.
Curva HSROC según un análisis por sujetos.



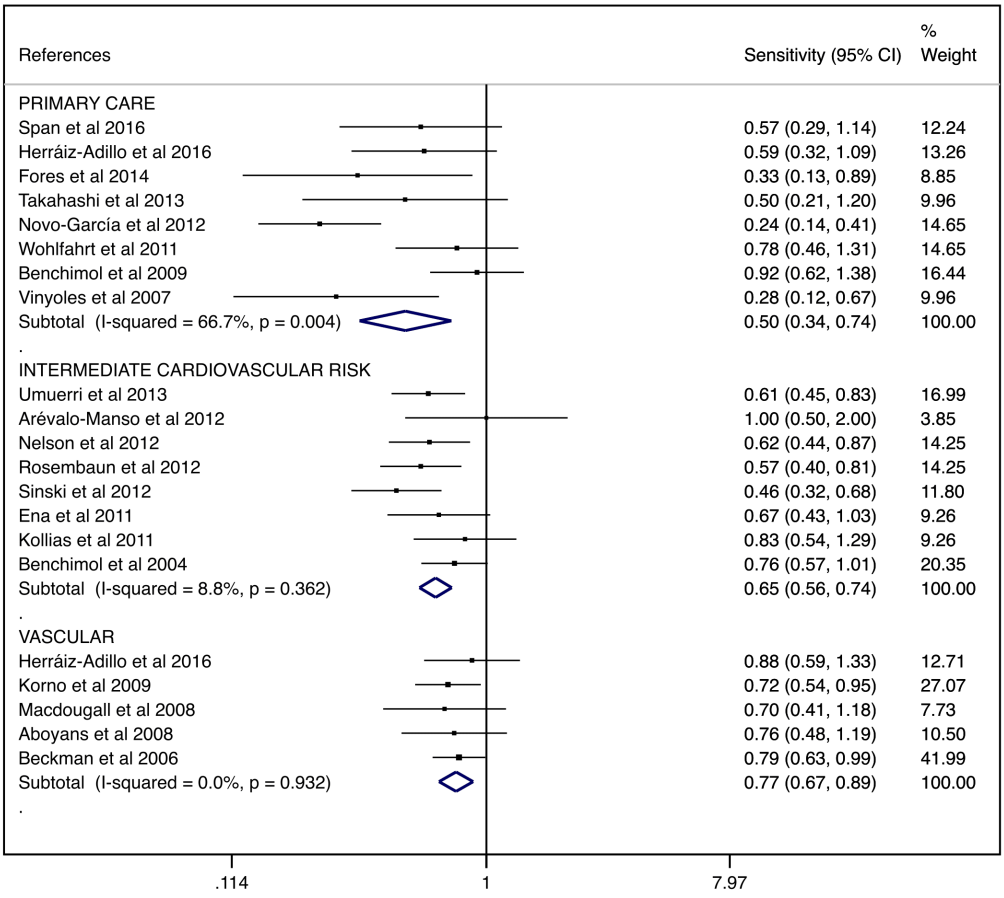
Manuscrito 2. Figura S5.
Curva HSROC según un análisis por piernas.



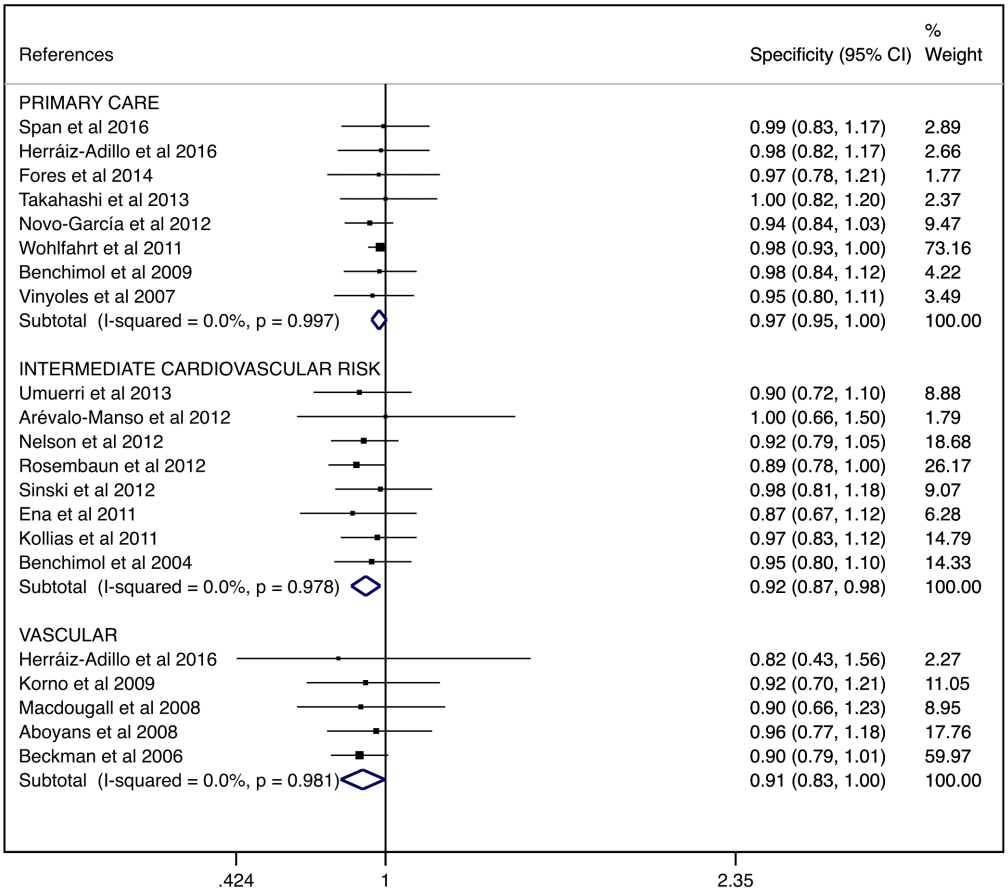
Manuscrito 2. Figura S6.
Odds ratio diagnóstico según la naturaleza de las poblaciones: Atención Primaria, riesgo cardiovascular intermedio y Vascular.



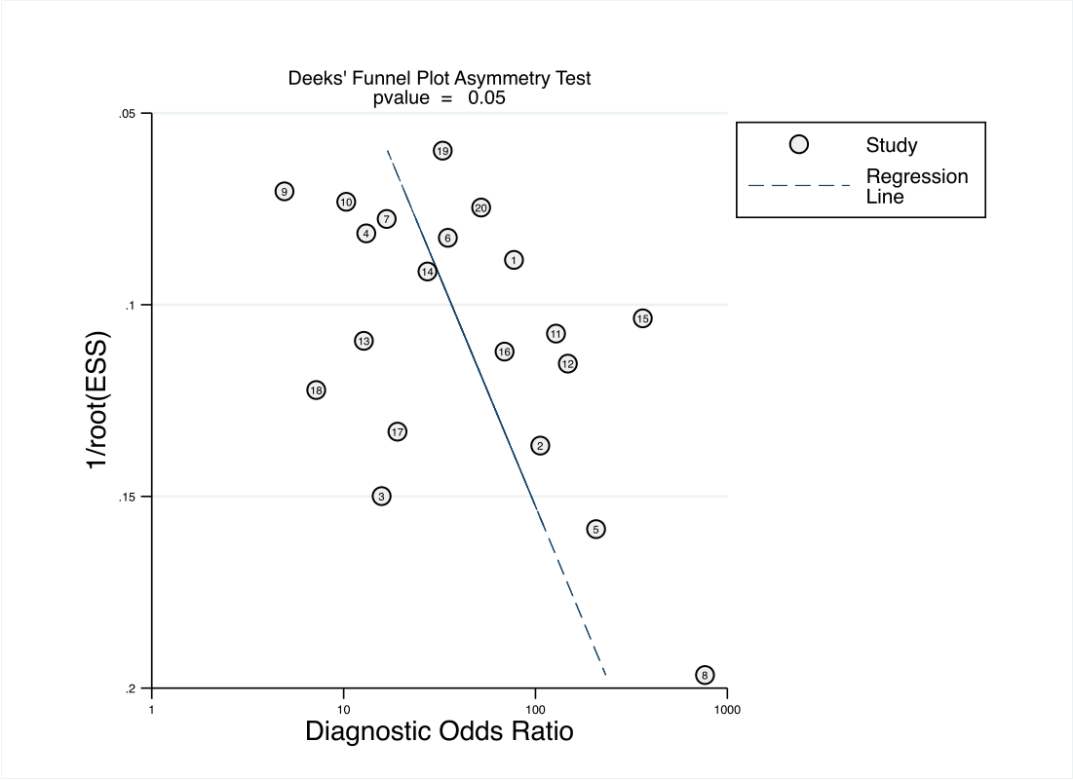
Manuscrito 2. Figura S7.
Sensibilidad según la naturaleza de las poblaciones: Atención Primaria, riesgo cardiovascular intermedio y Vascular.



Manuscrito 2. Figura S8.
Especificidad según la naturaleza de las poblaciones: Atención Primaria, riesgo cardiovascular intermedio y Vascular.



Manuscrito 2. Figura S9.
Gráfico del embudo de Deeks analizando el sesgo de publicación.



Manuscrito 2. Tabla S1.
Tabla detallada de la calidad de los estudios según la escala QUADAS-2, especificando las reglas usadas para evaluar cada dominio.

Supplementary Table S1. Detailed quality assessment chart of the studies based on QUADAS-2, specifying the rules used to score each domain.

	Benchimol 2004	Beckman 2006	Vinyoles 2007	McDougall 2008	Aboyans 2008	Benchimol 2009	Korno 2009
DOMAIN 1: PATIENT SELECTION							
Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	Yes	Yes	No	Unclear	Unclear	Yes	Unclear
Was a case--control design avoided?	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Did the study avoid inappropriate exclusions?	No Excluded: severe heart failure, severe PAD	Yes	No Excluded: arrhythmia, PAD	Yes	No Excluded: PAD	No Excluded: severe PAD	Yes Excluded: calcified, renal insufficiency
Risk of Bias	Yes	No	Yes	Unclear	Yes	Yes	No
Concerns regarding applicability	Cardiology consultants Low	Non-invasive Vascular Laboratory patients Low	Hypertensive in Primary Care Setting Low	Suspected PAD Low	Mixed cohort (suspected PAD or high CV risk and healthy) Low	Preventive Setting Low	Vascular patients High
DOMAIN 2: INDEX TEST							
Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Unclear	Unclear	No	Unclear	Yes	Unclear	No
If a threshold was used, was it pre--specified?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Risk of Bias	No	No	No	No	No	No	No
Concerns regarding applicability	Unclear simultaneous OSC Standard OSC calculation Analysis “per subjects” Low	No simultaneous OSC Standard OSC calculation Analysis “per legs” Low	Unclear simultaneous OSC Standard OSC calculation Analysis “per legs” Low	Unclear simultaneous OSC No standard OSC calculation Analysis “per legs” High	No simultaneous OSC Standard OSC calculation Analysis “per legs” Low	No simultaneous OSC Standard OSC calculation Analysis “per subjects” Low	No simultaneous OSC Standard OSC calculation Analysis “per legs” Low

DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD	Benchimol 2004	Beckman 2006	Vinyoles 2007	McDougall 2008	Aboyans 2008	Benchimol 2009	Korno 2009
Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Unclear	Unclear	Yes (experienced investigators)	Yes (1 trained vascular technician)	Yes (5 experienced physicians)	Unclear	Yes (1 experienced investigator)
Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Unclear	Unclear	Yes (random order between OSC and DOP)	Unclear	Yes	Unclear	Yes
Risk of Bias	Unclear	Unclear	No	Unclear	No	Unclear	No
Concerns regarding applicability	1 observer 8 Mhz Standard DOP calculation Low	Unclear nº observers Unclear Mhz Standard DOP calculation Low	4 observers Unclear Mhz No standard DOP calculation High	5 observers Unclear Mhz Standard DOP calculation Low	5 observers 5 Mhz Standard DOP calculation Low	2 observers 8 Mhz No standard DOP calculation High	1 observer 8-9.7 Mhz Standard DOP calculation Low
DOMAIN 4: FLOW AND TIMING							
Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?	Yes	Unclear	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes
Did all patients receive a reference standard?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No (Partial verification bias)	Yes
Did patients receive the same reference standard?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were all patients included in the analysis?	No Calcified (>1.35 in both lower limbs) not included OSC errors analyzed as PAD equivalents	No Calcified (≥1.4) not included	No OSC errors not included (8.9% legs), change in dOR 48.2%	No OSC errors not included (45.6% subjects), unclear change in dOR	Yes	Yes OSC errors analyzed as PAD equivalents	No Calcified not included
Risk of Bias	No	No	Yes	Unclear	No	Yes	No

DOP: Doppler; Mhz: megahertz; OSC: oscillometric; PAD: peripheral arterial disease.

S1 Table, continuation.

	Ena 2011	Wohlfahrt 2011	Kollias 2011	Rosenbaum 2012	Novo-García 2012	Arévalo-Manso 2012	Nelson 2012
DOMAIN 1: PATIENT SELECTION							
Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	No	Yes
Was a case--control design avoided?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Did the study avoid inappropriate exclusions?	Yes Excluded: edema, amputation, revascularizated	Yes	Yes Excluded: atrial fibrillation, edema, calcification	Yes Excluded: revascularization, inter-arm blood pressure difference > 10 mmHg	Yes Excluded: immobile patients	No Excluded: severe PAD, claudication	Yes
Risk of Bias	No	No	Unclear	No	No	Yes	No
Concerns regarding applicability	Diabetes mellitus Low	> 25 years old High	Moderate CV risk Low	Two or more CV risk factors Low	DM Type II Low	Ictus or transient isquemic attack Low	High CV risk Low
DOMAIN 2: INDEX TEST							
Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Yes	Yes	No	Unclear	Yes	Yes	No
If a threshold was used, was it pre--specified?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Risk of Bias	No	No	No	No	No	No	No
Concerns regarding applicability	No simultaneous OSC Standard OSC calculation Analysis “per subjects” Low	Simultaneous OSC Unclear OSC calculation Analysis “per legs” Unclear	Simultaneous OSC Unclear OSC calculation Analysis “per legs” Unclear	Simultaneous OSC Standard OSC calculation Analysis “per legs” Low	Unclear simultaneous OSC Standard OSC calculation Double analysis: “per subjects” and “per legs” Low	Unclear simultaneous OSC Standard OSC calculation Analysis “per subjects” Low	Unclear simultaneous OSC Unclear OSC calculation Analysis “per subjects” Unclear

DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD	**Ena 2011**	**Wohlfahrt 2011**	**Kollias 2011**	**Rosenbaum 2012**	**Novo-García 2012**	**Arévalo-Manso 2012**	**Nelson 2012**
Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Yes (5 trained investigators)	Yes (2 experienced physicians)	Yes (agreement was checked before measurements)	Yes (trained operator)	Yes (2 trained investigators, nurse and physician)	Yes (5 trained and experienced nurses)	Yes (3 trained nurses)
Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	No	Yes	Yes (random order between OSC and DOP)	Yes (random order between OSC and DOP)	No	No	No
Risk of Bias	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes
Concerns regarding applicability	5 observers 8 Mhz Standard DOP calculation Low	2 observers 8 Mhz Standard DOP calculation Low	2 observers 8 Mhz Standard DOP calculation Low	1 observers 8.2 Mhz No standard DOP calculation High	2 observers Unclear Mhz No standard DOP calculation High	11 observers 8 Mhz Standard DOP calculation Low	3 observers 5 Mhz No standard DOP calculation High
DOMAIN 4: FLOW AND TIMING							
Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Did all patients receive a reference standard?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Did patients receive the same reference standard?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were all patients included in the analysis?	No Calcified (>1.3) not included OSC errors (5.45% subjects) not included, change in dOR 18.7%	Yes Calcified analyzed as healthy	No OSC errors (1.61% legs) not included, change in dOR 13.4%	Yes Calcified (>1.3) analyzed as PAD equivalents (1.6%)	No Calcified (>1.31) not included OSC errors analyzed as PAD equivalents	Yes OSC errors analyzed as PAD equivalents	No Calcified analyzed as healthy OSC errors (2.4% subjects) not included, change in dOR 10.3%
Risk of Bias	Yes	No	No	No	No	No	No

CV: cardiovascular; DOP: Doppler; Mhz: megahertz; OSC: oscillometric; PAD: peripheral arterial disease.

S1 Table, continuation.

	Sinski 2012	Takahashi 2013	Umuerri 2013	Forés 2013	Špan 2016	Herráiz-Adillo 2016
DOMAIN 1: PATIENT SELECTION						
Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	Yes	Unclear	Yes	No	Yes	No
Was a case--control design avoided?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Did the study avoid inappropriate exclusions?	Yes Excluded: atrial fibrillation, edema	Yes	Yes Excluded: edema, amputation	Yes	No Excluded: arrhythmia, fistula AV, symptomatic critical limb ischemia, ulcers, amputation	Yes Excluded: arrhythmia, obesity
Risk of Bias	No	Unclear	No	No	Yes	Yes
Concerns regarding applicability	Coronary artery disease Low	Elderly Low	Hypertension clinic Low	General population >55 Low	General practitioner's office Low	Mixed cohort (Primary Care Setting and Vascular Service) Low
DOMAIN 2: INDEX TEST						
Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Yes	Unclear	Unclear	No	Yes	No
If a threshold was used, was it pre--specified?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Risk of Bias	No	No	No	No	No	No
Concerns regarding applicability	Simultaneous OSC Unclear OSC calculation Analysis "per legs" Unclear	Simultaneous OSC Standard OSC calculation Analysis "per subjects" Low	Unclear simultaneous OSC Standard OSC calculation Analysis "per subjects" Low	No simultaneous OSC Standard OSC calculation Analysis "per subjects" Low	Simultaneous OSC Unclear OSC calculation Analysis "per subjects" Unclear	Simultaneous OSC Standard OSC calculation Double analysis: "per subjects" and "per legs" Low

DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD	Sinski 2012	Takahashi 2013	Umuerri 2013	Forés 2013	Špan 2016	Herráiz-Adillo 2016
Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Yes (1 experienced physician)	Yes (trained technicians)	Unclear	Yes (4 trained nurses)	Yes (2 skilled operators)	Yes (1 experienced nurse)
Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Yes	Unclear	Unclear	Yes (random order between OSC and DOP)	Yes	Yes (random order between OSC and DOP)
Risk of Bias	No	Unclear	Unclear	No	No	No
Concerns regarding applicability	1 observer Unclear Mhz No standard DOP calculation High	7 observers 5 Mhz No standard DOP calculation High	Unclear nº observers 8 Mhz No standard DOP calculation High	4 observers 8 Mhz Unclear DOP calculation Unclear	2 observers 8 Mhz Standard DOP calculation Low	1 observer 8 Mhz Standard DOP calculation Low
DOMAIN 4: FLOW AND TIMING						
Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Did all patients receive a reference standard?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Did patients receive the same reference standard?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were all patients included in the analysis?	No Calcified (>1.4) analyzed as healthy OSC errors (1.27% legs) not included, change in dOR 7.4%	No Calcified (≥1.4) not included	Yes	No Calcified (≥1.4) analyzed as healthy OSC errors (2.27% legs) not included, change in dOR 33.6%	No Calcified (>1.4) not included OSC errors (unclear %) not included	No Calcified (≥1.4) not included OSC errors analyzed as PAD equivalents
Risk of Bias	No	No	No	Yes	Unclear	No

AV: arteriovenous; DOP: Doppler; Mhz: megahertz; OSC: oscillometric.

- Domain 1:
  - ✓ Exclusions that are considered a potential risk of bias:
    - PAD.
  - ✓ Exclusions that are NOT considered a potential risk of bias:
    - Atrial fibrillation.
    - Edema.
    - Calcification (regardless of what cut-off is considered).
    - Obesity.
    - Amputation.
  - ✓ High concerns regarding applicability: population with PAD prevalence very different of the overall group.
- Domain 2:

  All studies are considered with no potential risk of bias regardless of items 1 and 2 because the oscillometric technique is totally objective.
  - ✓ Low concerns regarding applicability:
    - Standard oscillometric calculation (defined as Ankle/ ↑ BA, average of both BA, R BA, same side BA).
    - Analysis “per legs” or “per subjects” or unclear.
    - Simultaneous measurements or not or unclear.
  - ✓ High concerns regarding applicability: no standard oscillometric calculation.
- Domain 3:
  - ✓ Low concerns regarding applicability:
    - Standard Doppler calculation (defined as ↑DPA or PTA/↑BA, ↑DPA or PTA/ average BA, ↑DPA or PTA/ R BA, ↑DPA or PTA/ same side BA).
    - Any number of observers.
    - Any kind of Doppler probe.
  - ✓ High concerns regarding applicability: no standard Doppler calculation.
- Domain 4:
  - ✓ 4º Item, risk of bias was considered “YES” when:
    - Oscillometric errors were not analyzed and the difference in DOR if those were or not analyzed is > 15%.

Manuscrito 2. Tabla S2.

Meta-regresión univariable para estimar la contribución de las potenciales fuentes de heterogeneidad en el odds ratio diagnóstico, sensibilidad y especificidad.

Supplementary Table S2. Univariate meta-regression to estimate the contribution of potential sources of heterogeneity in diagnostic odds ratio, sensitivity and specificity.

	diagnostic Odds Ratio			Sensitivity			Specificity		
	β (SE)	p	I^2	β (SE)	p	I^2	β (SE)	p	I^2
Age	-0.06 (0.03)	0.101	73.7%	-0.01 (0.01)	0.095	42.6%	-0.00 (0.00)	0.429	0.0%
Gender	0.00 (0.02)	0.739	78.7%	0.00 (0.00)	0.338	53.8%	-0.00 (0.00)	0.529	0.0%
Sample size	0.00 (0.00)	0.378	75.4%	0.00 (0.00)	0.896	48.9%	0.00 (0.00)	0.368	0.0%
Diabetes	**-0.02 (0.00)**	**0.025**	**71.4%**	-0.00 (0.00)	0.073	42.9%	-0.00 (0.00)	0.362	0.0%
PAD	-0.02 (0.02)	0.326	76.7%	0.00 (0.00)	0.587	48.5%	-0.00 (0.00)	0.165	0.0%
Unit of analysis (subjects vs. legs)	0.32 (0.56)	0.573	76.7%	0.07 (0.14)	0.636	48.7%	-0.00 (0.03)	0.891	0.0%
OSC errors inclusion	0.53 (0.38)	0.192	76.5%	0.15 (0.11)	0.208	50.7%	0.01 (0.02)	0.620	0.0%
Calcified legs inclusion	0.20 (0.34)	0.554	77.5%	0.04 (0.09)	0.672	52.4%	0.01 (0.02)	0.600	0.0%
OSC technique (simultaneous vs. sequential)	-0.49 (0.32)	0.145	73.4%	-0.09 (0.08)	0.259	44.3%	-0.00 (0.02)	0.798	0.0%
Validated OSC	-0.69 (0.66)	0.308	73.7%	-0.15 (0.16)	0.351	44.9%	-0.02 (0.03)	0.388	0.0%
Specifically designed for ABI OSC	0.79 (0.59)	0.198	76.2%	-0.09 (0.16)	0.580	46.5%	0.03 (0.03)	0.270	0.0%
Standard OSC ABI calculation	0.62 (0.79)	0.448	73.7%	0.28 (0.23)	0.233	50.1%	-0.00 (0.05)	0.889	0.0%
Standard Doppler ABI calculation	**1.51 (0.43)**	**0.003**	**56.3%**	**0.40 (0.09)**	**0.001**	**0.0%**	0.03 (0.03)	0.334	0.0%
Blind Doppler	0.53 (0.37)	0.170	72.2%	0.14 (0.09)	0.133	40.4%	0.00 (0.02)	0.927	0.0%
Population recruitment (consecutive vs. non-consecutive)	0.40 (0.49)	0.422	77.5%	0.07 (0.13)	0.591	51.1%	0.00 (0.03)	0.906	0.0%

Abbreviations: ABI, ankle brachial index; OSC, Oscillometric; PAD, peripheral arterial disease.

In bold, statistical significance test at $p \leq 0.05$.

Codification: Age (years); Gender (% men); Unit of analysis, subjects vs. legs (1 subjects, 0 legs); OSC errors inclusion (1 inclusion, 0 not); Calcified legs inclusion (1 inclusion, 0 not); OSC technique, simultaneous vs. sequential (1 simultaneous, 0 sequential); Validated OSC, Specifically designed for ABI OSC, Standard OSC ABI calculation, Standard Doppler ABI calculation, Blind Doppler (1 Yes, 0 No); Population recruitment, consecutive vs. non-consecutive (1 Consecutive, 0 No

Manuscrito 2. Tabla S3.
Meta-regresión multivariable que estima la contribución de potenciales fuentes de heterogeneidad en el odds ratio diagnóstico.

Supplementary Table S3. Multivariate meta-regression to estimate the contribution of potential sources of heterogeneity in diagnostic odds ratio.

	β	SE	p
Standard Doppler ankle brachial index calculation	1.401	0.372	0.002
Diabetes	-0.017	0.006	0.016
Intercept	3.147	0.402	0.000

% residual variation due to heterogeneity, I^2 residual: 38.2%

Proportion of between-study variance explained, R^2 adjusted: 86.7%

Joint test for all covariates, F: 12.87 ($p < 0.001$)

Codification: Standard Doppler ankle brachial index calculation and diabetes: 1, Yes; 0, No.

Manuscrito 2. Registro PROSPERO de la revisión sistemática y metaanálisis

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

NHS National Institute for Health Research

The accuracy of oscillometric ankle-brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. The influence of two unit of analysis and oscillometric errors: a systematic review and meta-analysis

Angel Herraiz-Adillo, Iván Cavero-Redondo, Celia Alvarez-Bueno, Vicente Martínez-Vizcaíno, Blanca Notario-Pacheco

Citation

Angel Herraiz-Adillo, Iván Cavero-Redondo, Celia Alvarez-Bueno, Vicente Martínez-Vizcaíno, Blanca Notario-Pacheco. The accuracy of oscillometric ankle-brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. The influence of two unit of analysis and oscillometric errors: a systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2016 CRD42016051120 Available from:
http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42016051120

Review question

The purpose of this systematic review and meta-analysis is to determine the accuracy of the oscillometric ankle brachial index in comparison to Doppler ankle brachial index to detect peripheral arterial disease, based on the data of observational diagnostic studies.

Searches

The literature search will be conducted in MEDLINE (via PubMed), EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), the Cochrane Database of Systematic Reviews and the Web of Science databases. The literature search will be complemented by reviewing citations of the articles considered eligible for the systematic review.

No electronic limitation on language or publication status will be added.

The search strategy combines the following key terms: “accuracy”, “ankle”, “arm”, “arterial”, “automated”, “brachial”, “disease”, “Doppler”, “indices”, “index”, “lower extremity arterial disease”, “occlusive disease”, “oscillometric”, “oscillometry”, “peripheral”, “peripheral vascular disease”, “pressure”, “sensitivity” and “specificity”.

Types of study to be included

Cross-sectional and comparative studies, with either prospective or retrospective data collection. Studies will be included if oscillometric ankle brachial index was compared with Doppler ankle brachial index, reporting sensitivity and specificity values.

Condition or domain being studied

Peripheral arterial disease or peripheral artery disease (PAD)

Peripheral vascular disease (PVD)

Peripheral arterial occlusive disease (PAOD)

Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease

Peripheral obliterative arteriopathy

Lower extremity arterial disease

Participants/population

Participants aged 18 or older involved in observational diagnostic studies with both oscillometric and Doppler ankle brachial index.

Participants of any cardiovascular risk profile will be included, being all adults potentially eligible for inclusion. There will not be any restriction in race, gender or diabetic status.

Exclusion criteria are restricted to those studies with insufficient data to calculate sensitivity, specificity and 2x2 contingency table (TP, true positives; FP, false positives; FN, false negatives; and TN, true negatives).

Intervention(s), exposure(s)

Oscillometric Ankle Brachial Index. It includes devices specifically designed for ankle brachial index or not, devices with simultaneous measurement in the four limbs or not and validated or not oscillometers. It only includes automated devices working on the principle of oscillometry.

Comparator(s)/control

Doppler ankle brachial index. It includes different formulas in Doppler ankle brachial index calculation: dorsalis pedis artery or posterior tibial artery or average or higher or louder/ right brachial artery or left brachial artery or average or higher or auscultatory.

Context

All studies, independent of setting and location will be included. This includes: Hospital, Primary Care and Community Settings.

Primary outcome(s)

Diagnostic odds ratio

Timing and effect measures

It is calculated as TP+TN / FP+FN

Secondary outcome(s)

Sensitivity and Specificity.

Likelihood ratios (positive and negative). They will be directly calculated if a “threshold effect” is excluded. Otherwise, “summary” likelihood ratios will be back-calculated from summary sensitivities and specificities.

Predictive values (positive and negative). They will be back-calculated from pooled sensitivity and specificity for an entire range of prevalence.

ROC curves.

Data extraction (selection and coding)

Two reviewers will independently review titles and abstracts to identify eligible studies according to inclusion criteria. Then, all studies fulfilling inclusion criteria will be retrieved, and the two review team members will independently review the full text and the appropriateness of their inclusion. Any disagreement will be resolved by consensus with a third team reviewer.

Authors of included studies will be contact to obtain relevant information and clarification, when necessary.

Essential variables to be included are:

Year of publication and data collection, country setting, gender, age, number of participants, diabetic status, cardiovascular risk profile, Doppler and oscillometry formulas used to calculate ABI, kind of oscillometric device, peripheral arterial disease prevalence, unit of analysis (subjects versus legs), handling of oscillometric errors and calcified members, exclusions for the analysis, area under ROC and 2x2

contingency table in diagnostic tests to calculate: sensitivity, specificity and diagnostic odds ratio.

Risk of bias (quality) assessment

Two review authors will independently evaluate the potential bias and quality in included studies. Any discrepancies between the review authors about potential bias will be resolved by discussion, with the participation of a third review author when necessary.

Two independent researchers will evaluate the methodological quality of studies and risk of bias using the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 tool (QUADAS-2). It evaluates four domains of each study: a) patient selection, b) index test, c) reference standard and d) flow of patients and timing of the tests. Each domain is evaluated regarding the risk of bias, and the first 3 domains are also evaluated in terms of concerns regarding the applicability of the results.

Publication bias will be assessed both with Deeks' statistical test and funnel plot.

Strategy for data synthesis

A quantitative summary of the data from all included studies will be done. Researchers will create tables to summarize the included studies and to depict their relevant characteristics fulfilling the goal of this review. Additional tables will be created to complete missing data through study author consultation when possible. Any cause of concern about erroneous published data will be reanalysed and discussed directly with the study authors when necessary.

Castilla-La Mancha University will protect all datasets on a secure server.

Reviewers will analyze whether or not a meta-analysis is feasible, when the extraction of data is completed. If it is possible to perform a meta-analysis, STATA 13® software will be used to combine the 2x2 contingency tables using an inverse variance model. A fixed-effect or a random-effect model will be used according to the level of heterogeneity (I-squared statistic). HSROC curves estimating the discriminating accuracy of oscillometric ABI for identifying PAD will be used.

When a meta-analysis is not possible, a narrative synthesis of the key findings from the included studies will be provided.

Analysis of subgroups or subsets

A subgroup analysis will be performed based on those factors potentially causing heterogeneity:

– Different unit of analysis: subjects versus legs.

– Inclusion or not of oscillometric errors in the analysis.

Sensitivity analysis will be performed to recalculate outcomes by excluding from the analysis selected studies one by one.

Random-effects meta-regression will be used to separately evaluate the effect of potential covarying factors: a) different unit of analysis (subjects vs legs); b) inclusion or not of oscillometric errors and calcified legs into the analysis; c) simultaneous versus sequential oscillometric measurements; d) validated or not oscillometric device; e) specifically design for ABI measurements or not oscillometric device; f) standard oscillometric and Doppler calculation or not; g) blind Doppler test to index test results or not, h) consecutive or not population recruitment and i) patient´s characteristics: age, gender, sample size, and prevalence of diabetes and PAD.

Contact details for further information

Mr Herraiz-Adillo

ahadillo@hotmail.com

Organisational affiliation of the review

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

NHS National Institute for Health Research

Universidad de Castilla-La Mancha

www.uclm.es

Review team members and their organisational affiliations

Mr Angel Herraiz-Adillo.Mr Iván Cavero-Redondo.Ms Celia Alvarez-Bueno.Professor Vicente Martínez-Vizcaíno.Professor Blanca Notario-Pacheco.

Anticipated or actual start date

01 September 2016

Anticipated completion date

01 June 2017

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest

None known

Language

English

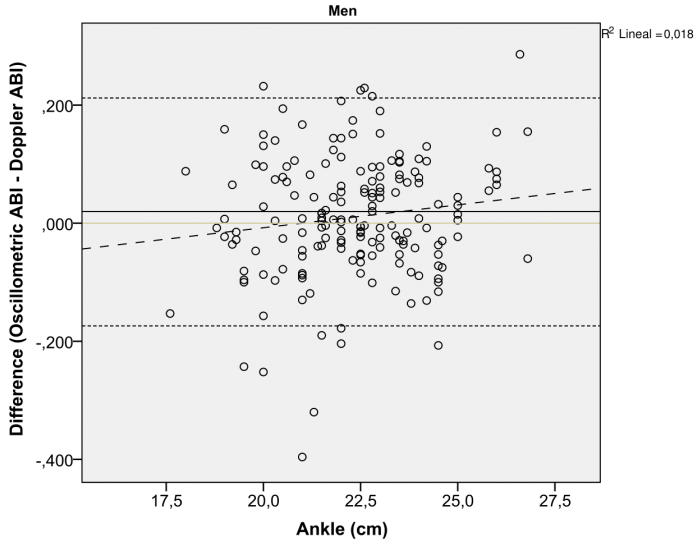
Country

Spain

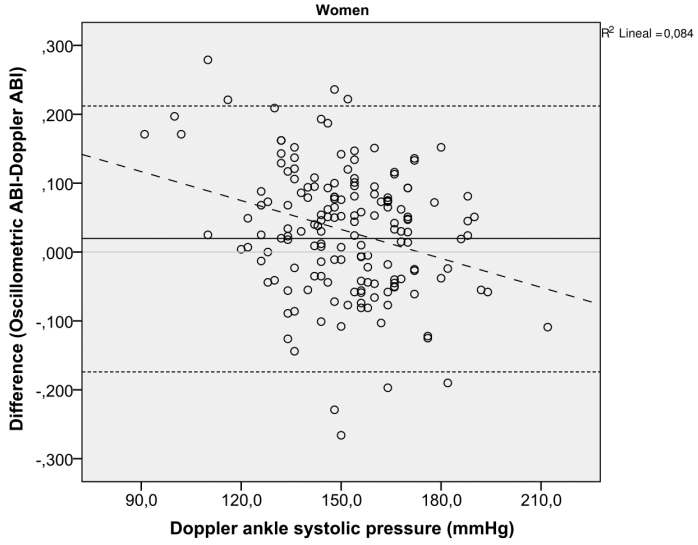
PROSPERO This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

9.3. Manuscrito 3

Manuscrito 3. Figura S1.
Diagrama de dispersión de las diferencias entre el ITB oscilométrico e ITB Doppler según la circunferencia del tobillo en hombres.



Manuscrito 3. Figura S2.
Diagrama de dispersión de las diferencias entre el ITB oscilométrico e ITB Doppler según la presión sistólica Doppler del tobillo en mujeres.



9.4. Manuscrito 7

Manuscrito 7. Tabla Suplementaria 1.
Regresión logística univariable y multivariable para un hallazgo falso negativo en la palpación de pulsos para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica.

Covariates	Univariate		Multivariate	
	Exp (b) CI 95%	Significance (bilateral)	Exp (b) CI 95%	Significance (bilateral)
Calcification	71.03	**< 0.001**	60.27 (11.57-313.9)	**< 0.001**
Age	1.090	**0.001**	1.077 (1.018-1.140)	**0.010**
Creatinine clearance	0.971	**0.012**		
Systolic foot pressure[a]	1.015	**0.026**		
Gender	2.956	**0.042**		
Diabetes	1.996	0.147		
Systolic brachial pressure	1018	0.183		
Body mass index	0.939	0.235		
Dyslipidemia	0.570	0.240		
Tobacco	1.010	0.309		
Weight	0.989	0.534		
Heart rate	1.004	0.826		
Hypertension	1.072	0.891		
Waist circumference	0.997	0.895		

Dependent variable (false negative in pedal pulse palpation) is defined as presence of peripheral arterial disease and presence of dorsalis pedis or posterior tibial pulses. Codification of independent variables: 1) male, presence of diabetes, hypertension, dyslipidemia and calcification (ABI ≥ 1.4); 0) female, non-presence of diabetes, hypertension, dyslipidemia and calcification (ABI ≥ 1.4).
[a]: average between dorsalis pedis and posterior tibial pressures.
In bold: significant correlation at a point of 0.05.

Manuscrito 7. Tabla Suplementaria 2.
Regresión logística univariable y multivariable para un hallazgo falso positivo en la palpación del pulso dorsal pedio para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica.

Covariates	Univariate		Multivariate	
	Exp (b) CI 95%	Significance (bilateral)	Exp (b) CI 95%	Significance (bilateral)
Diabetes	2.830	**0.034**	2.830	**0.034**
Systolic foot pressure[a]	0.982	**0.050**		
Gender	2.726	0.063		
Systolic brachial pressure	0.976	0.113		
Tobacco	1.009	0.346		
Heart rate	0.986	0.505		
Weight	1.010	0.541		
Body mass index	0.972	0.587		
Hypertension	1.300	0.627		
Creatinine clearance	0.995	0.645		
Waist circumference	1.007	0.723		
Age	1.002	0.919		
Dyslipidemia	1.014	0.978		

Dependent variable (false positive in dorsalis pedis pulse palpation) is defined as an absent dorsalis pedis pulse without the presence of peripheral arterial disease. Codification of independent variables: 1) male, presence of diabetes, hypertension and dyslipidemia; 0) female, non-presence of diabetes, hypertension and dyslipidemia.
[a]: average between dorsalis pedis and posterior tibial pressures.
In bold: significant correlation at a point of 0.05.

Manuscrito 7. Tabla Suplementaria 3.
Regresión logística univariable y multivariable para un hallazgo falso positivo en la palpación del tibial posterior para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica.

Covariates	Univariate		Multivariate	
	Exp (b) CI 95%	Significance (bilateral)	Exp (b) CI 95%	Significance (bilateral)
Age	1.093	**< 0.001**	1.093	**< 0.001**
Creatinine clearance	0.979	**0.013**		
Hypertension	3.155	**0.022**		
Body mass index	1.084	**0.036**		
Heart rate	1.028	0.066		
Waist circumference	1.023	0.123		
Calf circumference	0.942	0.282		
Diabetes	1.358	0.416		
Systolic foot pressure[a]	0.995	0.423		
Systolic brachial pressure	1.008	0.433		
Gender	0.762	0.457		
Ankle circumference	1.197	0.506		
Tobacco	0.996	0.627		
Dyslipidemia	1.178	0.656		
Weight	1.005	0.683		

Dependent variable (false positive in posterior tibial pulse palpation) is defined as an absent posterior tibial pulse without the presence of peripheral arterial disease. Codification of independent variables: 1) male, presence of diabetes, hypertension and dyslipidemia; 0) female, non-presence of diabetes, hypertension and dyslipidemia.
[a]: average between dorsalis pedis and posterior tibial pressures.
In bold: significant correlation at a point of 0.05.



Centro de Estudios Socio-Sanitarios

Universidad de Castilla-La Mancha