

## Artículo original

## Asociación de los factores de riesgo cardiovascular y estilos de vida clásicos con el índice vascular corazón-tobillo en población general mediterránea



Marc Elosua-Bayés<sup>a</sup>, Ruth Martí-Lluch<sup>a,b,c</sup>, María del Mar García-Gil<sup>a,b</sup>, Lourdes Camós<sup>a</sup>, Marc Comas-Cufí<sup>a,b</sup>, Jordi Blanch<sup>a,b</sup>, Anna Ponjoan<sup>a,b,c</sup>, Lia Alves-Cabratosa<sup>a,b</sup>, Roberto Elosua<sup>d,e</sup>, María Grau<sup>d,e</sup>, Jaume Marrugat<sup>d,e,\*</sup> y Rafel Ramos<sup>a,b,c,f,\*</sup>

<sup>a</sup> Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, España

<sup>b</sup> Grup Investigació en Salut Cardiovascular de Girona (ISV-Girona), Unitat de Recerca en Atenció Primària, Serveis en Atenció Primària, Institut Català de Salut (ICS), Girona, España

<sup>c</sup> Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGi), ICS, Girona, España

<sup>d</sup> Registre Gironí del Cor (REGICOR) Grupo de Investigación en Epidemiología y Genética Cardiovascular (EGEC), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España

<sup>e</sup> CIBER Enfermedades Cardiovasculares, Barcelona, España

<sup>f</sup> Departament de Ciències Mèdiques, Universitat de Girona, Girona, España

## Historia del artículo:

Recibido el 5 de abril de 2017

Aceptado el 4 de septiembre de 2017

On-line el 15 de diciembre de 2017

## Palabras clave:

Rigidez arterial  
Arterioesclerosis  
Índice vascular corazón-tobillo  
Factores de riesgo cardiovascular  
Riesgo cardiovascular  
Estilos de vida

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El índice vascular corazón-tobillo (CAVI) evalúa la rigidez arterial. El objetivo es describir la distribución del CAVI en una población mediterránea, determinar la proporción de CAVI  $\geq 9$  según las categorías de riesgo coronario, y evaluar la asociación del CAVI con los factores de riesgo cardiovascular y estilos de vida clásicos.

**Métodos:** Estudio transversal en la provincia de Girona. El CAVI se ha medido utilizando el VaSera VS-1500.

**Resultados:** Se incluyó a 2.613 individuos. La prevalencia de CAVI  $\geq 9$  fue del 46,8% en varones y el 36,0% en mujeres y aumentó significativamente con el riesgo coronario: del 21,1 y el 24,8%, respectivamente, en el grupo con bajo riesgo al 76,7 y el 61,9% en el de alto riesgo. El CAVI aumentó con la edad en ambos sexos y resultó superior en varones. En estos, el CAVI  $\geq 9$  se asoció con hipertensión (OR = 2,70; IC95%, 1,90-3,87), diabetes (OR = 2,38; IC95%, 1,52-3,78), índice de masa corporal (IMC)  $\leq 25$  a  $< 30$  (OR = 0,44; IC95%, 0,27-0,72), IMC  $\geq 30$  (OR = 0,28; IC95%, 0,14-0,58) y actividad física (OR = 0,66; IC95%, 0,47-0,92). En mujeres, se asoció con hipertensión (OR = 2,22; IC95%, 1,59-3,09), hipercolesterolemia (OR = 1,40; IC95%, 1,01-1,94) e IMC  $\geq 30$  (OR = 0,38; IC95%, 0,20-0,71).

**Conclusiones:** El CAVI aumenta con la edad y es mayor en varones que en mujeres, y se asocia con factores de riesgo clásicos y con el riesgo coronario. Podría ser un buen biomarcador predictivo, aunque hacen falta estudios que evalúen su relevancia en la estratificación del riesgo cardiovascular.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

## Association of Classic Cardiovascular Risk Factors and Lifestyles With the Cardio-ankle Vascular Index in a General Mediterranean Population

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** The cardio-ankle vascular index (CAVI) assesses arterial stiffness. We aimed to describe the distribution of CAVI in a Mediterranean population, to determine the proportion of CAVI  $\geq 9$  by sex and coronary risk level, and to assess the association of CAVI with classic cardiovascular risk factors and lifestyle patterns.

**Methods:** This cross-sectional study was based on the population of Girona province. The CAVI was measured using the VaSera VS-1500.

**Results:** Of 2613 individuals included in this study, the prevalence of CAVI  $\geq 9$  was 46.8% in men and 36.0% in women and significantly increased with coronary risk: from 21.1% and 24.8%, respectively to 76.7%, in the low-risk group, and 61.9% in the high-risk group. The CAVI increased with age in both sexes, being higher in men across all age groups. In men, CAVI  $\geq 9$  was associated with hypertension (OR, 2.70; 95%CI, 1.90-3.87) and diabetes (OR, 2.38; 95%CI, 1.52-3.78), body mass index (BMI)  $\leq 25$  to  $< 30$  (OR, 0.44; 95%CI, 0.27-0.72) and BMI  $\geq 30$  (OR, 0.28; 95%CI, 0.14-0.58), and physical activity (OR, 0.66; 95%CI, 0.47-0.92). In women, CAVI  $\geq 9$  was associated with hypertension (OR, 2.22; 95%CI, 1.59-3.09), hypercholesterolemia (OR, 1.40; 95%CI, 1.01-1.94), and BMI  $\geq 30$  (OR, 0.38; 95%CI, 0.20-0.71).

## Keywords:

Arterial stiffness  
Atherosclerosis  
Cardio-ankle vascular index  
Cardiovascular risk factors  
Cardiovascular risk  
Lifestyles

\* Autores para correspondencia: C/ Maluquer i Salvador 11, 17002 Girona, España.

Correo electrónico: ramos.girona.ics@gencat.cat (R. Ramos), jmarrugat@imim.es (J. Marrugat).

**Conclusions:** The CAVI increases with age and is higher in men than in women. This index is associated with classic risk factors and coronary risk. It could be a good predictive biomarker, but further follow-up studies are required to assess its added value to cardiovascular risk stratification.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

## Abreviaturas

CAVI: índice vascular corazón-tobillo  
 IMC: índice de masa corporal  
 RigA: rigidez arterial

## INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis, el principal mecanismo anatomopatológico involucrado en la enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>, se inicia en una fase temprana de la vida y progresa con la edad. La rigidez arterial (RigA) es un marcador no invasivo<sup>2</sup> de la aterosclerosis desde la fase temprana a la avanzada, y se considera un indicador indirecto de la enfermedad cardiovascular<sup>3</sup>. La RigA, que está determinada principalmente por la edad y el sexo, tiene también una estrecha relación con los factores de riesgo clásicos y los patrones de estilo de vida<sup>4,5</sup>. La velocidad de onda del pulso aórtico es el patrón de referencia para la evaluación de la RigA, pese a estar influida por la presión arterial existente en el momento de la medición<sup>6</sup>. Un reciente metanálisis ha respaldado el valor predictivo de la RigA al mostrar la capacidad de la velocidad de onda del pulso aórtico para mejorar la predicción de eventos cardiovasculares<sup>7</sup>.

Varios estudios han puesto de relieve que las escalas de riesgo tradicionales tienen limitaciones inherentes para el uso individual y, por consiguiente, se están elaborando nuevas estrategias con especificidad individual para complementar el diagnóstico<sup>8</sup>. El índice vascular corazón-tobillo (CAVI) es un índice de RigA relativamente reciente. Este parámetro no invasivo, fiable y reproducible utiliza un método de medición relativamente sencillo, que puede implementarse en la práctica clínica habitual<sup>9</sup>. El CAVI es un índice adimensional, debido a su fórmula, que evalúa la RigA de la aorta, la arteria femoral y la arteria tibial de manera independiente de la presión arterial existente en el momento de la medición<sup>6</sup>. El CAVI se ha estudiado principalmente en poblaciones asiáticas<sup>4</sup>; los datos disponibles en poblaciones caucásicas son escasos. La población mediterránea, en concreto, es de especial interés dada la incidencia relativamente baja de infartos de miocardio, a pesar de la elevada prevalencia de los factores de riesgo<sup>10</sup>. Si se identificara una prevalencia relativamente alta del CAVI  $\geq 9$  en grupos con riesgo coronario bajo o intermedio, este índice podría ser una herramienta útil para mejorar la estratificación.

Este estudio tiene 3 objetivos: a) describir la distribución del CAVI en una población general mediterránea; b) determinar la prevalencia del CAVI  $\geq 9$  en los diversos niveles de riesgo coronario, y c) evaluar la asociación del valor del CAVI con los factores de riesgo cardiovascular clásicos y el estilo de vida.

## MÉTODOS

### Diseño

Se realizó un estudio transversal, descriptivo y de base poblacional diseñado por el grupo de investigación del Registre Gironí del Cor (REGICOR).

### Población del estudio

Entre 2003 y 2006 se inscribió a una cohorte poblacional en Girona (Cataluña) en el contexto del estudio REGICOR; se incluyó a 6.556 individuos de 35 a 79 años de edad<sup>11</sup>. Entre septiembre de 2007 y noviembre de 2013, se invitó a todos los participantes a acudir a una visita de seguimiento, y 4.280 así lo hicieron ( $> 70\%$  del total de participantes elegibles para el estudio). La población de este estudio corresponde a una submuestra aleatoria de los participantes que acudieron a la visita de seguimiento en la que se registraron las determinaciones del VaSera. Los participantes aptos para el estudio tenían entre 40 y 90 años. Se excluyó a los individuos que tenían una enfermedad en fase terminal, los que estaban internados en la fecha para la que se concertó la visita y los que tenían un índice tobillo-brazo  $\leq 0,9$ , ya que la presencia de una enfermedad arterial periférica puede producir unas puntuaciones del CAVI falsamente bajas<sup>6</sup>. Dado que en este estudio se utilizaron datos de una cohorte existente, no se calculó formalmente el tamaño muestral; en su lugar, se realizó un cálculo *a posteriori* para determinar la potencia estadística aportada por esta muestra.

### Medición del índice vascular corazón-tobillo

Se capacitó a enfermeras para realizar los exámenes siguiendo un protocolo estandarizado. La medición del CAVI se realizó con el dispositivo VaSera VS-1500 (FukudaDenshi Co. Ltd.) y siguiendo las instrucciones del fabricante para obtener la máxima exactitud de la medición. Se indicó a los participantes que no fumaran ni consumieran cafeína durante la hora previa al examen y que llevaran ropa ligera y cómoda. Los participantes se tendían en una camilla para mantenerse en reposo durante un mínimo de 10 min antes de la medición, con los brazos y las piernas relajados y una pequeña almohada bajo la cabeza. Se utilizaron manguitos del tamaño apropiado, que se colocaron ajustados estrechamente a los brazos y tobillos de los pacientes. Finalmente, se colocaron electrodos en los brazos y tobillos derechos e izquierdos y para los ruidos cardiacos se fijó al esternón un micrófono, en el espacio intercostal, con una doble cinta adhesiva. Se indicó a los participantes que se mantuvieran quietos y en silencio durante aproximadamente 5 min. Solo se consideraron válidas las mediciones del CAVI obtenidas durante al menos 3 latidos cardiacos consecutivos. Se tomó para el análisis el valor máximo de CAVI entre los lados izquierdo y derecho. El CAVI se calcula con la siguiente ecuación:

$$\text{CAVI} = a[(2\rho/\Delta P) \ln(\text{PAS}/\text{PAD}) \text{VOP}^2] + b$$

donde VOP es la velocidad de onda del pulso del orificio valvular al tobillo; PAS, la presión arterial sistólica; PAD, la presión arterial diastólica;  $\Delta P$ , el cambio de presión arterial, y  $\rho$ , la densidad de la sangre. El CAVI sigue principalmente el índice de rigidez  $\beta$ , pero incluye en la fórmula la VOPba. En consecuencia, el CAVI refleja conjuntamente la rigidez de la aorta, la arteria femoral y la arteria tibial<sup>6</sup>.

Los valores del CAVI van de 3 a 18. Según los valores de corte estandarizados que establece el fabricante, un valor  $< 8$  se considera normal, entre 8 y 9 es limítrofe, y  $\geq 9$  es alto e indica arterioesclerosis avanzada<sup>12</sup>.

## Evaluación de los factores de riesgo cardiovascular

El mismo grupo de enfermeras realizó todos los exámenes y se encargó de aplicar los cuestionarios siguiendo métodos estandarizados y dispositivos homologados, como se ha detallado en otra publicación<sup>13</sup>. Se registraron las variables sociodemográficas y los antecedentes de presión arterial elevada, hipercolesterolemia y diabetes. Se determinó 2 veces la presión arterial con un esfigmomanómetro oscilométrico calibrado (OMRON M6, HEM-7001-E) y se registró la media de los 2 valores; en caso de que las 2 determinaciones difirieran en más de 5 mmHg, se obtenía una tercera lectura y se tomaba la media de las 2 últimas. La presión del pulso braquial se calculó restando a la media de la PAS la media de la PAD. Se extrajeron muestras de sangre después de 10-14 h en ayunas. Se realizaron determinaciones de las concentraciones de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos y glucosa con métodos directos (Roche Diagnostics; Basilea, Suiza). Se calculó el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad con la fórmula de Friedewald cuando los valores de triglicéridos eran < 300 mg/dl. Se registraron también el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro de cintura<sup>14</sup>. Se calculó el riesgo de enfermedad coronaria (muerte coronaria, infarto de miocardio no mortal o angina) a 10 años mediante la función REGICOR, una adaptación de la ecuación de riesgo de Framingham a la población española<sup>15</sup> que se ha validado en personas sin enfermedad cardiovascular de 40 a 74 años.

Se registró la presencia de hipertensión en 2 circunstancias: a) el participante refería un diagnóstico o un tratamiento previo para la hipertensión, o b) la PAS y la PAD eran  $\geq 140$  o  $\geq 90$  mmHg respectivamente. La diabetes se definió: a) si los participantes referían un diagnóstico o un tratamiento previo para la diabetes, o b) si la concentración de glucosa en ayunas era  $\geq 126$  mg/dl. La hipercolesterolemia se registró: a) si los participantes recibían tratamiento con medicación hipolipemiente, o b) si la concentración de colesterol total era  $\geq 250$  mg/dl.

## Estilos de vida

La actividad física se evaluó empleando el cuestionario breve REGICOR validado<sup>16</sup>, que permite una estimación del gasto de energía durante la actividad física de intensidad ligera (< 4 MET), moderada (4-5,9 MET) o enérgica ( $\geq 6$  MET). Se consideró sedentaria a las personas que no alcanzaban la actividad física cardioprotectora mínima recomendada por la *American Heart Association*<sup>17</sup>; se consideró activas a las personas que cumplían las recomendaciones (actividad física moderada de 30 min/día, 5 días/semana o actividad física enérgica 20 min/día, 3 días/semana). Se evaluó la calidad de la dieta mediante una herramienta validada de cribado de la calidad de la dieta<sup>18</sup>. El tabaquismo se evaluó con un cuestionario estándar del estudio MONICA destinado a determinar fumadores actuales, exfumadores de menos de 1 año, exfumadores de 1-5 años, exfumadores de más de 5 años y personas que no habían fumado nunca. Para los fines de este estudio, se consideró fumadores a los fumadores actuales y a los que habían dejado de fumar en el año anterior, y se consideró no fumadores a quienes habían dejado de fumar más de 1 año antes.

## Análisis estadístico

Se estimaron los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95 de las puntuaciones del CAVI en los diversos grupos de edad y sexo. Se utilizó un análisis de la varianza para identificar las diferencias en las variables continuas, y la prueba de la  $\chi^2$  para las variables discretas, en los diversos grupos definidos según el CAVI. En estos análisis se aplicó una estratificación por sexo, y una corrección de

Bonferroni para las comparaciones múltiples (total de 5 comparaciones, umbral de significación estadística,  $p < 0,01$ ). Se aplicó una prueba de tendencia de las proporciones para determinar la prevalencia del CAVI  $\geq 9$ , y se calculó el intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se realizaron correlaciones entre el CAVI y la puntuación de riesgo de enfermedad coronaria a 10 años (estimada con el REGICOR) según el sexo.

Se utilizó una regresión logística para identificar los factores de riesgo cardiovascular y los estilos de vida asociados con un CAVI  $\geq 9$ . Las variables incluidas en el modelo fueron las que mostraron significación estadística en el análisis bivariable o las que eran clínicamente relevantes. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . La capacidad de discriminación de los modelos se evaluó con el área bajo la curva, mientras que la bondad de ajuste se evaluó con la prueba de Hosmer-Lemeshow. Se evaluaron los supuestos de linealidad para la edad, el perímetro de cintura y el IMC.

Para los análisis estadísticos, se utilizó el programa informático R-studio versión 2.13.1 (R Foundation for Statistical Computing; Viena, Austria)<sup>19</sup>.

## Cuestiones éticas

Todos los participantes fueron debidamente informados y firmaron libremente un documento de consentimiento informado para participar en el estudio, que el comité de ética local había aprobado previamente.

## RESULTADOS

Constituyeron la muestra 2.613 participantes ([figura del material suplementario](#)) que eran representativos de la cohorte inicial ([tabla 1 y tabla 2 del material suplementario](#)); el 47,26% eran varones y la media  $\pm$  desviación estándar de la edad,  $60,12 \pm 11,09$  años. Las principales características clínicas y los estilos de vida por sexo se muestran en la [tabla 1](#). Los varones tenían valores más altos de presión arterial, glucosa en ayunas, IMC, perímetro de cintura y riesgo coronario REGICOR y cifras más bajas de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, en comparación con las mujeres. Los varones también tenían valores de CAVI más altos y mayor proporción de individuos con CAVI  $\geq 9$ . Con independencia del estilo de vida, los varones eran más activos y fumaban más, mientras que las mujeres tenían una dieta de mejor calidad.

Este tamaño muestral permitió estimar la media de CAVI con una precisión de  $\pm 0,18$  y un IC95% en cada grupo de 10 años de edad y según el sexo, asumiendo una desviación estándar común de 1,3 unidades. Suponiendo el escenario del peor caso posible, con una proporción de individuos expuestos a factores de riesgo igual al 50%, permitía también la detección de valores significativos de *odds ratio* (OR)  $\geq 1,25$ , aceptando un riesgo beta de 0,2.

La distribución de percentiles del CAVI en las diversas edades y según el sexo se muestra en la [figura 1](#). La variabilidad del CAVI (diferencia entre el percentil más bajo [5] y el percentil máximo [95]) tiende a mantenerse uniforme en las diferentes categorías de edad en ambos sexos. El CAVI aumentó con la edad en ambos sexos y fue significativamente mayor en los varones en todas las categorías de edad (HSD Tukey *post hoc*,  $p < 0,05$ ). En la [figura 2](#) se presenta la media de valores de CAVI en los varones y las mujeres por décadas.

La prevalencia del CAVI  $\geq 9$  fue del 41,1% (IC95%, 39,2-43,0). Con independencia del sexo, los participantes con CAVI  $\geq 9$  eran 10 años mayores y tenían más alta la presión arterial, mayor prevalencia de hipertensión y cifras superiores de glucosa en

**Tabla 1**  
Principales características sociodemográficas y clínicas de los participantes según el sexo

	Todos	Varones	Mujeres	p
Participantes, n	2.613	1.235	1.378	
Edad (años)	60,12 ± 11,09	60,19 ± 10,74	60,04 ± 11,40	0,724
PA sistólica (mmHg)	130,75 ± 19,57	135,49 ± 18,12	126,49 ± 19,84	< 0,001
PA diastólica (mmHg)	77,45 ± 10,15	80,19 ± 9,95	74,99 ± 9,68	< 0,001
Presión del pulso (mmHg)	53,30 ± 15,76	55,31 ± 15,34	51,50 ± 15,92	< 0,001
Hipertensión (%)	49,14	57,00	42,09	< 0,001
Tratamiento antihipertensivo (%)	30,46	33,93	27,36	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	200,66 ± 35,15	196,71 ± 35,09	204,26 ± 34,83	< 0,001
cLDL (mg/dl)	129,80 ± 30,33	128,48 ± 30,34	130,99 ± 30,28	0,038
cHDL (mg/dl)	51,19 ± 11,44	46,84 ± 10,28	55,15 ± 11,00	< 0,001
Hipercolesterolemia (%)	28,32	28,84	27,85	0,609
Tratamiento de la hipercolesterolemia (%)	21,01	22,83	19,38	0,034
Glucosa (mg/dl)	96,52 ± 22,55	101,46 ± 25,86	92,02 ± 17,89	< 0,001
Diabetes mellitus (%)	14,88	19,72	10,47	< 0,001
Tratamiento de la diabetes mellitus (%)	8,84	11,50	6,46	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	86 [63-118]	92 [68-128]	80 [59-110]	< 0,001
IMC	27,41 ± 4,51	27,97 ± 3,91	26,90 ± 4,93	< 0,001
Perímetro de cintura (cm)	96,17 ± 12,46	100,55 ± 10,65	92,26 ± 12,66	< 0,001
Riesgo coronario REGICOR	3,36 [1,87-5,69]	4,72 [2,76-7,31]	2,41 [1,39-3,99]	< 0,001
CAVI	8,76 ± 1,35	8,97 ± 1,38	8,57 ± 1,29	< 0,001
CAVI por categorías (%)				< 0,001
CAVI < 8	31,08	25,55	36,07	
CAVI > 8 a < 9	27,82	27,69	27,94	
CAVI ≥ 9	41,10	46,80	35,99	
DQI	39,08 ± 2,92	38,88 ± 2,98	39,26 ± 2,84	0,002
Tabaquismo (%)				< 0,001
Fumador actual	16,90	20,60	13,60	
Exfumador	30,85	45,93	17,38	
Nunca ha fumado	52,25	33,47	69,02	
GEAF (MET·min/semana)				
Total	1.776 [839-3.119]	2.150 [969-3935]	1.538 [743-2.558]	< 0,001
Ligero	261 [0-839]	280 [0-839]	252 [0-839]	0,734
Moderado	140 [0-1.119]	280 [0-1.678]	70 [0-839]	< 0,001
Enérgico	339 [73-1.311]	336 [73-1.605]	339 [73-1.185]	< 0,001
Activo (%)	63,87	69,26	59,23	< 0,001

CAVI: índice vascular corazón-tobillo; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DQI: índice de calidad de la dieta; GEAF: gasto de energía en actividad física; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial. Salvo otra indicación, los valores expresan media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

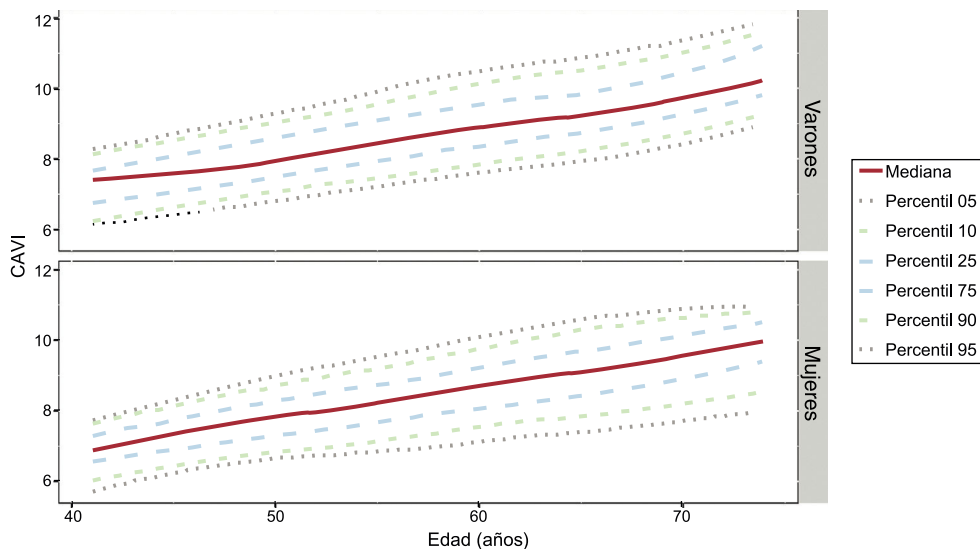
ayunas y triglicéridos. Las mujeres con CAVI ≥ 9 tenían valores más altos de colesterol e IMC. En los varones, el CAVI ≥ 9 se asoció con valores inferiores de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y cifras de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad superiores. Los varones y las mujeres con CAVI ≥ 9 tenían mejores calidad de la dieta y hábitos tabáquicos, pero eran menos activos que los individuos sanos (tabla 3 del material suplementario). La prevalencia del CAVI ≥ 9 aumentaba con el riesgo coronario (figura 3), y fue del 21,1% en los varones y el 24,8% en las mujeres clasificados como de riesgo coronario bajo; del 58,3 y el 44,6% respectivamente en la categoría de riesgo moderado, y del 76,7 y el 61,9% en la categoría de riesgo alto. La correlación entre el CAVI y el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años fue significativa tanto en los varones (r de Pearson = 0,471; p < 0,001) como en las mujeres (r de Pearson = 0,359; p < 0,001).

Los resultados de la regresión logística multivariable (tabla 2) indicaron que la edad, la hipertensión y la diabetes se asociaban con la mayor prevalencia de CAVI ≥ 9 en los varones, mientras que un IMC más alto y un estilo de vida activo se asociaban con una

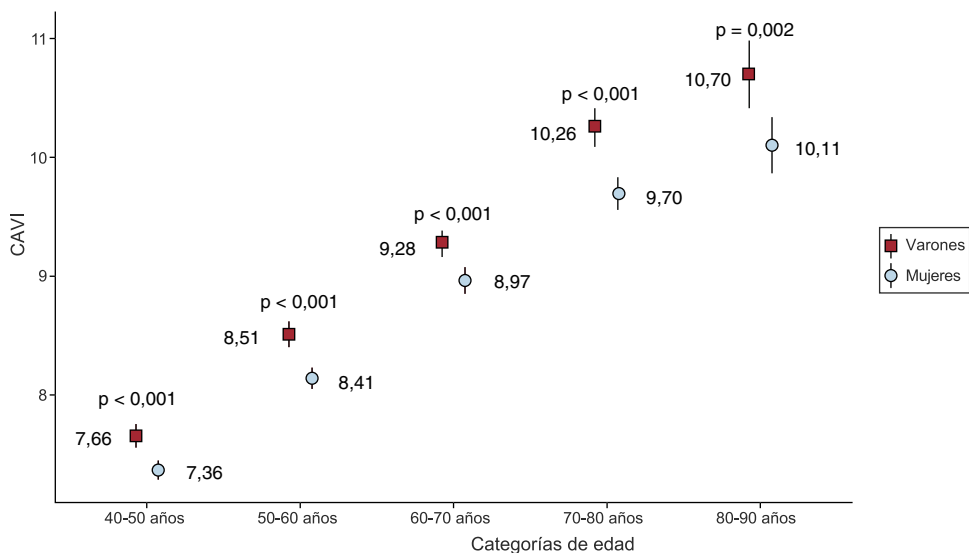
menor prevalencia de CAVI ≥ 9. En las mujeres, la prevalencia del CAVI ≥ 9 mostró una asociación directa con la edad, la hipertensión y la hipercolesterolemia y una asociación inversa con los valores de IMC. Los modelos multivariables mostraron una alta capacidad de discriminación de la presencia de un CAVI ≥ 9 y una buena bondad de ajuste, tanto en los varones como en las mujeres. El área bajo la curva fue de 88,2 (IC95%, 86,3–90,1) en los varones y 88,8 (IC95%, 87,1–90,6) en las mujeres. La bondad de ajuste se evaluó también mediante el parámetro estadístico de Hosmer-Lemeshow, y no fue significativa en los varones (p = 0,302) ni en las mujeres (p = 0,176). La edad y el perímetro de cintura cumplieron el supuesto de linealidad, pero el IMC no, de modo que se categorizó para el análisis.

## DISCUSIÓN

Nuestros resultados indican que los varones de esta población mediterránea tienden a tener unos valores de CAVI superiores a los



**Figura 1.** Percentiles (5, 10, 25, 50, 75, 90, 95) del índice vascular corazón-tobillo (CAVI) según el sexo y la edad.



**Figura 2.** Media de CAVI en las diversas categorías de edad en franjas de 10 años, en los varones y las mujeres. El valor de p indica la diferencia de los valores medios de CAVI en varones y mujeres de cada grupo de edad. Se aplicó la corrección de Bonferroni para 5 comparaciones. CAVI: índice vascular corazón-tobillo.

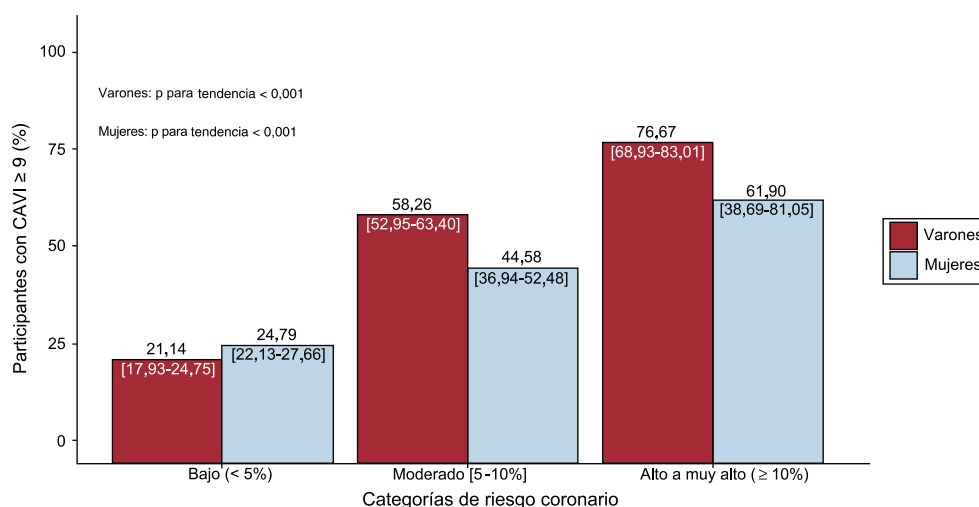
de las mujeres, y que el CAVI aumenta con la edad. Hubo una proporción significativa de la población que presentó un CAVI  $\geq 9$ ; este grupo era de mayor edad y tenía mayores prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y puntuación de riesgo coronario de Framingham-REGICOR que el grupo de CAVI  $< 9$ . La inactividad física y la presencia de factores de riesgo clásicos aumentaban la probabilidad de una puntuación del CAVI  $\geq 9$  tanto en los varones como en las mujeres. A su vez, el IMC estaba inversamente relacionado con el CAVI  $\geq 9$ . La prevalencia del CAVI  $\geq 9$  en los diversos niveles de riesgo coronario aumentaba según aumentaba el riesgo.

Los valores medios de CAVI obtenidos en nuestro estudio mostraron los mismos patrones en los grupos de edad y sexo que se han observado en las poblaciones generales asiáticas<sup>20</sup>. No obstante, los valores medios de CAVI fueron mayores en todas las categorías de edad que los descritos en poblaciones asiáticas<sup>21,22</sup>, probablemente debido a la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en nuestra población. Se presenta la distribución de percentiles del índice CAVI por edad y sexo.

La disponibilidad de estos intervalos podría utilizarse como referencia para evaluar la carga de aterosclerosis en la práctica clínica.

En nuestro análisis de la asociación entre el CAVI y los factores de riesgo clásicos, todos los factores de riesgo se comportaron según lo previsto, excepto el IMC, que parecía tener una relación inversa: la probabilidad de tener un CAVI  $\geq 9$  disminuía significativamente en las 2 categorías de IMC de sobrepeso,  $\leq 25$ - $< 30$  y  $\geq 30$ . Estos resultados inesperados se han descrito también en otros estudios<sup>23,24</sup>. Una posible explicación sería que la grasa visceral tiene mayor repercusión en la RigA que la grasa subcutánea, y ello hace que el perímetro de cintura sea una medida de la grasa nociva más exacta que el IMC, que tiene en cuenta tanto la grasa subcutánea como la visceral. Se ha demostrado que el perímetro de cintura es un buen indicador de la adiposidad visceral<sup>25</sup>, aunque en este estudio no mostró una asociación significativa.

La hipertensión puede tener una asociación positiva con el riesgo de presentar un valor de CAVI patológico tanto en los



**Figura 3.** Porcentaje de los participantes con CAVI  $\geq 9$  según la categoría de riesgo. Porcentaje (intervalo de confianza del 95%) del CAVI  $\geq 9$ , según el sexo, dentro de cada categoría de riesgo de REGICOR: bajo (riesgo < 5%), moderado (riesgo < 10%) y muy alto (riesgo  $\geq 10\%$ ). CAVI: índice vascular corazón-tobillo.

**Tabla 2**

Variables asociadas con un índice vascular corazón-tobillo  $\geq 9$  según el sexo. Resultados de la regresión logística multivariable

Varones		
	OR (IC95%)	p
Edad	1,17 (1,15-1,20)	< 0,001
Hipertensión	2,70 (1,90-3,87)	< 0,001
Diabetes	2,38 (1,52-3,78)	< 0,001
Perímetro de cintura	0,98 (0,96-1,00)	0,121
IMC $\leq 25$ a < 30	0,44 (0,27-0,72)	< 0,001
IMC $\geq 30$	0,28 (0,14-0,58)	< 0,001
Hipercolesterolemia	1,10 (0,77-1,55)	0,603
Actividad física	0,66 (0,47-0,92)	0,015
Mujeres		
	OR (IC95%)	p
Edad	1,17 (1,15-1,20)	< 0,001
Hipertensión	2,22 (1,59-3,09)	< 0,001
Diabetes	1,48 (0,84-2,60)	0,172
Perímetro de cintura	0,99 (0,97-1,01)	0,277
IMC $\leq 25$ a < 30	0,81 (0,53-1,23)	0,329
IMC $\geq 30$	0,38 (0,20-0,71);	0,003
Hipercolesterolemia	1,40 (1,01-1,94)	0,044
Actividad física	0,93 (0,68-1,27)	0,652

IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; OR: odds ratio.

varones como en las mujeres. La diabetes se asoció también con mayor probabilidad de CAVI  $\geq 9$ , tal como se ha observado en otros estudios<sup>26</sup>. En las mujeres puede observarse una tendencia, pese a la ausencia de significación, probablemente por una potencia estadística insuficiente, ya que solo había 64 mujeres diabéticas en el grupo de CAVI < 9 y 77 en el de CAVI  $\geq 9$ . La hipercolesterolemia se asoció con el CAVI  $\geq 9$  en las mujeres pero no en los varones. En los varones, el grupo de CAVI  $\geq 9$  mostró mayor prevalencia de hipercolesterolemia, al igual que los pacientes tratados con medicación hipocolesterolemizante, mientras que la media del colesterol total fue inferior. Estas características podrían haber implicado una atenuación del efecto del colesterol en la RigA. Otros estudios que han definido la hipercolesterolemia según otras directrices han observado una asociación entre el CAVI y la hipercolesterolemia tanto en los varones como en las mujeres<sup>27</sup>.

Estas asociaciones refuerzan el papel de los factores de riesgo clásicos en las funciones cardiovasculares.

De los diversos factores de estilo de vida considerados en nuestro estudio, solo la actividad física cardioprotectora en los varones mostró una asociación significativa con un CAVI  $\geq 9$  en el análisis multivariable. Desde hace mucho tiempo se ha establecido que el tabaquismo es un factor de estilo de vida no saludable, ya que es un factor de riesgo cardiovascular principal y una de las principales causas prevenibles de muerte en los países desarrollados<sup>28</sup>. La ausencia de asociación entre tabaquismo y RigA se ha observado ya en estudios previos<sup>29</sup>. Ello puede deberse al diseño transversal de los estudios y a que no se tuviera en cuenta los paquetes-años de exposición, lo cual limitaría la capacidad de caracterizar plenamente los efectos del tabaquismo en la RigA. Dado que el tabaquismo es un factor de estilo de vida modificable, sería útil disponer de estudios de seguimiento para evaluar si existe realmente o no una relación causal. Tal vez a los individuos con factores de riesgo modificables o a los de mayor edad se les haya recomendado que introduzcan cambios en su estilo de vida y lo hayan hecho más recientemente, por lo que no pueda preverse que se identifiquen beneficios detectables. Es de destacar que el efecto proaterógeno del tabaquismo en el perfil lipídico del suero<sup>30</sup>, así como su participación en la disfunción endotelial<sup>31</sup>, se han validado repetidamente. Por lo que respecta a la calidad de la dieta, no se observaron diferencias significativas entre los distintos grupos de CAVI en la población general ni en el análisis comparativo de varones y mujeres. Se ha demostrado que una cantidad cardioprotectora de actividad física tiene un efecto positivo en la salud cardiovascular, que se asocia específicamente con una menor RigA central<sup>32</sup>. Este efecto beneficioso estuvo presente en nuestros resultados, de tal manera que la actividad física cardioprotectora tenía una OR < 1 tanto en los varones como en las mujeres, pero alcanzaba significación estadística solo en los varones. Estos resultados respaldan la importancia de las estrategias actuales para el control de los factores de riesgo, así como el fomento de estilos de vida saludables para prevenir la aparición de eventos cardiovasculares o enfermedad cardiovascular.

Hay varios indicadores que apuntan a que el CAVI puede aportar información complementaria a la de los factores de riesgo clásicos y resulte útil para mejorar la estratificación del riesgo coronario. En primer lugar, este índice muestra asociación con los factores de riesgo cardiovascular clásicos, con el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años y con los estilos de vida que fomentan la salud cardiovascular<sup>22</sup>. En segundo lugar, la prevalencia del CAVI  $\geq$

9 aumenta con el riesgo, lo cual indica que se puede reclasificar en grupos de riesgo superior a los individuos con un CAVI  $\geq 9$  pero sin riesgo alto. A su vez, los individuos clasificados como de riesgo alto que muestran un CAVI  $< 9$  pueden no formar parte en realidad de los grupos de riesgo alto. Por último, se ha demostrado que el CAVI tiene valor predictivo respecto a la aparición de enfermedad cardiovascular<sup>23</sup>. Si la reclasificación basada en el CAVI de individuos de riesgo bajo o moderado como individuos de riesgo alto puede validarse en futuros estudios de seguimiento, permitiría aplicar de manera oportuna un tratamiento preventivo en personas que de otro modo no lo recibirían, y en última instancia reduciría la incidencia de la enfermedad cardiovascular.

### Limitaciones y puntos fuertes

Nuestro estudio tiene varias limitaciones que deben tenerse en cuenta. Dado que el diseño fue transversal, no es posible establecer la causalidad. Por consiguiente, no se puede afirmar de manera definitiva que los resultados relativos a los factores de riesgo se debieron a alguna relación causal directa con las puntuaciones del CAVI. Concretamente, por lo que respecta a la calidad de la dieta, se utilizó un cuestionario breve, y no se observaron asociaciones significativas. Un cuestionario más detallado probablemente habría permitido detectar diferencias entre los grupos.

Este estudio tiene también varios puntos fuertes que aportan solidez a las conclusiones extraídas: su gran tamaño muestral, con muchos factores clínicos y conductuales como variables independientes, el uso de cuestionarios validados en todos los casos<sup>16,18</sup> y la capacitación específica de las enfermeras encargadas de la obtención de los datos. El estudio aporta también resultados novedosos ya que, hasta donde nosotros sabemos, es el primero en el que se evalúa la distribución y la validez del CAVI en una población mediterránea.

### CONCLUSIONES

En resumen, este estudio aporta valores de referencia poblacionales para las determinaciones del CAVI en varones y mujeres y en los diversos grupos de edad. El CAVI es mayor en los varones que en las mujeres y aumenta con la edad. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos, con la excepción del IMC, y la falta de actividad física muestran una asociación directa con el CAVI  $\geq 9$ . La prevalencia del CAVI  $\geq 9$  aumentó con el riesgo coronario y alcanzó un 60% en los grupos no clasificados como de alto riesgo. Todos estos datos indican que se deberá tener en cuenta el CAVI en ulteriores estudios de seguimiento para determinar su validez como indicador de la aterosclerosis asintomática, así como por su contribución a la estratificación del riesgo.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a S. Tello, M. Cabañero y L. Franco el tratamiento de los datos. Damos las gracias también a todos los participantes y al personal de las cohortes de REGICOR que participaron en el estudio. Por último, estamos muy agradecidos a Elaine Lilly, PhD, por sus comentarios al texto en inglés.

### FINANCIACIÓN

Las cohortes de REGICOR fueron financiadas por el Ministerio de Economía de España a través del Instituto de Salud Carlos III (Red de Investigación Cardiovascular Programa HERACLES RD12/0042 y Red RedIAPP RD12/0007), y los Fondos para el Desarrollo Europeo (ERDF-FEDER), CIBER Enfermedades Cardiovasculares,

Health Research Fund (FIS90/0672, FIS93/0568, FIS96/0026-01, FIS99/0655, FIS99/0013-01, FIS 99/9342, FIS02/0589, FIS2003/HERMES PI20471, FIS14/00449, INTRASALUD PI11/01801); el Gobierno de Cataluña a través de la Agència de Gestió Ajuts Universitaris de Recerca [2014 SGR 240] y [2014 SGR 902]. M. Grau cuenta con financiación de un contrato del ERDF del Instituto de Salud Carlos III (FIS CP12/03287).

### CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La rigidez arterial es un indicador indirecto de la progresión aterosclerótica. El patrón de referencia actual para la evaluación de la RigA es la velocidad de onda del pulso carotídea-femoral, que realiza una evaluación muy dependiente de la presión arterial existente en el momento de la medición. El CAVI es un índice no invasivo, independiente de la presión arterial, que se ha demostrado que constituye un buen método de evaluación de la RigA.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En este estudio se evaluó el comportamiento del CAVI en una población mediterránea, y se observaron puntuaciones de CAVI superiores en los varones, así como un aumento en relación con la edad en ambos sexos. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos y la actividad física cardioprotectora mostraron una asociación independiente con un CAVI  $\geq 9$ . Finalmente, la prevalencia del CAVI  $\geq 9$  aumentó con el riesgo cardiovascular y alcanzó un 60% en algunos grupos que no se consideran de alto riesgo.

### MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.09.004>

### BIBLIOGRAFÍA

1. Scott J. Pathophysiology and biochemistry of cardiovascular disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2004;14:271–279.
2. Duprez DA, Cohn JN. Arterial stiffness as a risk factor for coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2007;9:139–144.
3. Cohn JN, Quyyumi AA, Hollenberg NK, Jamerson KA. Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers. *Circulation.* 2004;109(25 Suppl 1):S31–S46.
4. Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011;11:51.
5. Wang H, Liu J, Zhao H, et al. Arterial stiffness evaluation by cardio-ankle vascular index in hypertension and diabetes mellitus subjects. *J Am Soc Hypertens.* 2013;7:426–431.
6. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb.* 2006;13:101–107.
7. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of pro-

- spective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:636–646.
8. Castellano JM. From Risk Scales to Subclinical Atherosclerosis Quantification Through Non-invasive Imaging: Toward a New Paradigm in Cardiovascular Risk Prediction. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:532–534.
  9. Shirai K, Hiruta N, Song M, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18:924–938.
  10. Masiá R, Pena A, Marrugat J, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52:707–715.
  11. Grau M, Subirana I, Agis D, et al. Carotid intima-media thickness in the Spanish population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:1086–1093.
  12. Fukuda-Denshi Company L. Arterial Stiffness Index “CAVI” [consultado 12 dic]. Disponible en: [http://www.fukuda.co.jp/english/products/special\\_features/vasera/cavi.html](http://www.fukuda.co.jp/english/products/special_features/vasera/cavi.html).
  13. Grau M, Subirana I, Elosua R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:653–659.
  14. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:e13–e18.
  15. Marrugat J, Subirana I, Comín E, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:40–47.
  16. Molina L, Sarmiento M, Peñafiel J, et al. Validation of the Regicor Short Physical Activity Questionnaire for the Adult Population. *PLoS One*. 2017;12:e0168148.
  17. Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:1423–1434.
  18. Schröder H, Benitez Arciniega A, Soler C, Covas M-I, Baena-Díez JM, Marrugat J. Validity of two short screeners for diet quality in time-limited settings. *Public Health Nutr*. 2012;15:618–626.
  19. R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Version 3.3.1 [consultado 18 Ago 2017]. Disponible en: <https://www.R-project.org/>.
  20. Kadota K, Takamura N, Aoyagi K, et al. Availability of cardio-ankle vascular index (CAVI) as a screening tool for atherosclerosis. *Circ J*. 2008;72:304–308.
  21. Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, Nakataka M, Shirai K. Association of Cardio-Ankle Vascular Index with Cardiovascular Disease Risk Factors and Coronary Heart Disease among Japanese Urban Workers and their Families. *J Clin Experiment Cardiol*. 2012. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9880.S1-003>.
  22. Wang H, Shirai K, Liu J, et al. Comparative study of cardio-ankle vascular index between Chinese and Japanese healthy subjects. *Clin Exp Hypertens*. 2014;36:596–601.
  23. Sato Y, Nagayama D, Saiki A, et al. Cardio-Ankle Vascular Index is Independently Associated with Future Cardiovascular Events in Outpatients with Metabolic Disorders. *J Atheroscler Thromb*. 2015;23:596–605.
  24. Nagayama D, Watanabe R, Watanabe Y, et al. OS 10-04 Inverse relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and body mass index in healthy Japanese subjects. *J Hypertens*. 2016;34:e73.
  25. Direk K, Cecelja M, Astle W, et al. The relationship between DXA-based and anthropometric measures of visceral fat and morbidity in women. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:25.
  26. Ibata J, Sasaki H, Kakimoto T, et al. Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80:265–270.
  27. Dobsak P, Soska V, Sochor O, et al. Increased Cardio-ankle Vascular Index in Hyperlipidemic Patients without Diabetes or Hypertension. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22:272–283.
  28. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic 2013 [consultado 18 Ago 2017]. Disponible en: [http://www.who.int/tobacco/global\\_report/2013/en/](http://www.who.int/tobacco/global_report/2013/en/).
  29. Doonan RJ, Hausvater A, Scallan C, Mikhailidis DP, Pilote L, Daskalopoulou SS. The effect of smoking on arterial stiffness. *Hypertens Res*. 2010;33:398–410.
  30. Nakamura K, Barzi F, Huxley R, et al. Does cigarette smoking exacerbate the effect of total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol on the risk of cardiovascular diseases? *Heart*. 2009;95:909–916.
  31. Kugiyama K, Yasue H, Ohgushi M, et al. Deficiency in nitric oxide bioactivity in epicardial coronary arteries of cigarette smokers. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1161–1167.
  32. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Mathers JC. Effects of Exercise Modalities on Arterial Stiffness and Wave Reflection: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2014;9:e110034.