

Calcificación arterial de la capa media en el pie y riesgo de amputación mayor en úlceras de pie diabético

Arterial calcification of the medial layer in the foot and risk of major amputation in diabetic foot ulcers

Luis D. González-Solís^{1*}, Violeta Ma. Carbajal-Rimoldi¹, Elda L. Pacheco-Pantoja², Hugo A. Escalante-Escobedo¹ y Rubén A. Rodríguez-Cabrero¹

¹Departamento de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jal.; ²Escuela de Medicina, Coordinación de Investigación, Universidad Anáhuac-Campus Mérida, Mérida, Yuc. México

Resumen

Antecedentes: La calcificación arterial de la capa media en el pie (CAMP) es un factor predictivo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en diabéticos. La puntuación de CAMP es una herramienta para describir con radiografías simples la carga de calcificación arterial infra maleolar. **Objetivo:** Determinar el grado de asociación entre CAMP con el riesgo de amputación mayor. **Métodos:** Estudio longitudinal retrospectivo de cohortes analizando radiografías de extremidades con pie diabético del 1 marzo de 2021 al 31 julio de 2022. Se clasificaron según su puntuación CAMP y se registraron las intervenciones realizadas a 6 meses; se realizó prueba de chi cuadrada y riesgo relativo para determinar asociación significativa entre CAMP grave y amputación mayor. **Resultados:** De 102 extremidades estudiadas, se encontró CAMP grave en 37 pacientes (35.9%); 28 sufrieron amputación mayor, con una estimación de riesgo significativa (RR: 3.28, IC: 95% 1.985-5.428). **Conclusión:** CAMP grave en paciente con pie diabético aumenta 3.2 veces el riesgo de una amputación mayor durante los 6 meses posteriores a la aparición de una úlcera.

Palabras clave: Pie diabético. Úlcera. Amputación. Calcificación arterial. Enfermedad inframaleolar. Enfermedad arterial periférica.

Abstract

Background: Medial arterial calcification (MAC) of the foot is a predictor of cardiovascular morbidity and mortality in diabetics. The MAC score is a tool to describe with plain radiographs the burden of inframalleolar arterial calcification. **Objective:** To determine the degree of association between MAC and the risk of major amputation. **Methods:** Retrospective longitudinal cohort study analyzing radiographs of extremities with diabetic foot from March 1, 2021 to July 31, 2022. They were classified according to their MAC score and interventions performed at 6 months were recorded; chi-square test and relative risk test were performed to determine significant association between severe MAC and major amputation. **Results:** Out of 102 extremities studied, 37 patients (35.9%) had severe MAC; 28 suffered major amputation, with a significant risk estimation (RR: 3.28, CI: 95% 1.985-5.428). **Conclusion:** Severe MAC in patients with diabetic foot increases 3.2 times the risk of a major amputation during the 6 months following the appearance of an ulcer.

Keywords: Diabetic foot. Ulcer. Amputation. Arterial calcification. Inframalleolar disease. Peripheral artery disease.

*Correspondencia:

Luis D. González-Solís
E-mail: gs.luisdavid@gmail.com

Fecha de recepción: 07-01-2024
Fecha de aceptación: 23-01-2024
DOI: 10.24875/RMA.24000001

Disponible en internet: 11-03-2024
Rev Mex Angiol. 2024;52(1):1-6
www.RMAngiologia.com

0377-4740/© 2024 Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vascular y Endovascular, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La calcificación de la capa media arterial en el pie (CAMP), que por sus siglas en inglés se describe como MAC (*medial arterial calcification*), es un hallazgo vascular frecuente en pacientes con diabetes tipo 2 y su patrón radiográfico se encuentra constantemente en las arterias de las extremidades inferiores y es morfológicamente distinta de las calcificaciones focales de la aterosclerosis¹⁻⁵.

La MAC, que antes se consideraba inocua, se reconoce ahora como un potente factor predictivo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos⁶. Se están estudiando los patrones patogénicos de la MAC y su papel en la fisiopatología vascular^{1,2,7,8}.

Dado que los cambios morfológicos incluyen los de la formación de hueso nuevo, es decir, la osificación, el término calcificación no es estrictamente exacto^{2,9}. Los procesos son complejos, pero están estrechamente relacionados con los que intervienen en la homeostasis ósea, y es importante señalar que la calcificación de la pared arterial y la osteopenia coexisten con frecuencia^{1,6,10}. Esto se ha observado con mayor frecuencia en nefrópatas¹¹.

En ausencia de ateroma y neointima, la MAC representa una calcificación concéntrica que avanza por la mineralización nucleada por vesículas de matriz acompañada de depósitos apatíticos de fosfato cálcico en la túnica media arterial¹². La inflamación, el estrés oxidativo, la adiposidad, la resistencia a la insulina, los productos finales de glicación avanzada y la hiperfosfatemia son factores que contribuyen a la aparición y progresión de la MAC en diabéticos. A partir de células musculares lisas vasculares y progenitores mesenquimales vasculares multipotentes, se forman células similares a los osteoblastos en la pared vascular^{3,10}.

Actualmente no se dispone de ningún tratamiento para revertir la calcificación vascular. Los tratamientos disponibles solo pueden reducir y ralentizar la progresión de la calcificación vascular^{3,13}.

En octubre de 2020, Ferraresi publicó un estudio en el cual se demostró la asociación de la MAC con la enfermedad de las arterias pequeñas (SAD, *small artery disease*), entendida como una enfermedad aterosclerótica de las arterias inframaleolares¹⁴⁻¹⁶.

Asimismo, en el año 2021 se publicó un estudio retrospectivo de cohorte realizado por Liu, en el cual se evaluó específicamente el desenlace de amputación mayor en pacientes con isquemia arterial crónica que amenaza la extremidad (CLTI, *chronic limb*

threatening ischemia) y que fueron sometidos a revascularización infrainguinal. En dicho estudio, los resultados arrojaron que la puntuación de la MAC fue el factor predictivo independiente más fuerte de amputación mayor en los pacientes con isquemia crónica de las extremidades que se habían sometido a revascularización infrainguinal. También encontraron que el sexo masculino, la diabetes *mellitus*, la enfermedad renal terminal y la puntuación del sistema de estadificación anatómica global de las extremidades (GLASS [*Global Limb Anatomic Staging System*]score)¹⁷ se asociaron de forma independiente con una puntuación de la MAC elevada^{5,6}.

Diversos autores concluyen que la puntuación de la MAC, calculada mediante una radiografía simple del pie de dos vistas como mínimo, es una herramienta práctica y sencilla, desde el punto de vista clínico, que constituye un potente factor de predicción independiente de amputación mayor y que más adelante puede utilizarse para estratificar aún más el riesgo de amputación mayor en pacientes con diabetes o con una clasificación Wifl (*wound, ischemia, and foot infection*) en los estadios 3 y 4^{6,14,15}.

Método

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de cohortes con el objetivo de determinar si la puntuación de la MAC grave se asocia con mayor riesgo de amputación mayor durante los primeros seis meses después del diagnóstico de una úlcera por pie diabético. Se recolectaron los datos de todos los pacientes que por primera vez presentaron una úlcera por pie diabético entre el 1 de marzo de 2021 y el 31 de julio de 2022 y que fueron hospitalizados por el servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular del Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías del ISSSTE en Zapopan, Jalisco, México.

Se registraron las características generales de los individuos, así como su clasificación y estadio Wifl inicial^{18,19}. Se evaluó cada pie afectado en proyecciones anteroposterior, lateral y/u oblicua, clasificándolos según su grado de calcificación de la capa media arterial en tres grupos categóricos: no MAC (0-1 punto), MAC moderado (2-3 puntos) y MAC grave (4-5 puntos). La evaluación de las radiografías de cada pie afectado se realizó mediante la metodología propuesta por Ferraresi et al. (Fig. 1).

Se ejecutó la κ de Cohen para determinar si había acuerdo entre el juicio de dos observadores para la puntuación de la MAC²⁰. Para las variables de MAC

grave y amputación mayor se realizó una prueba de chi cuadrada y riesgo relativo para determinar si existía una asociación significativa entre las dos variables y se realizó el análisis con la tau de Kendall para examinar la correlación entre dos variables ordinales²¹.

Este estudio fue sometido a la evaluación por el Comité de Ética y de Investigación del Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías y se obtuvo la aprobación con el número de registro: ZAPOPAN ISSSTE/CEI/610/2023.

Resultados

Se analizaron un total de 102 extremidades inferiores con pie diabético, con el sistema de clasificación Wifl de la SVS (*Society of Vascular Surgery*)¹⁸. De los pacientes analizados, 68 (66%) hombres y 35 (34%) mujeres; se estableció la media de edad en 67.3 años, siendo la mínima de 27 y la máxima de 89 años. Veintiséis pacientes con antecedente de tabaquismo, 20 con enfermedad renal crónica terminal y 68 con hipertensión arterial.

La distribución por grupos según la extensión de la herida fue la siguiente: *wound* (W) 0 = 1 (0.9%), W 1 = 12 (11.7%), W 2 = 53 (51.9%), W 3 = 36 (35.2%). Para la variable de isquemia, la distribución fue: isquemia (I) 0 = 40 (39.2%), I 1 = 22 (21.5%), I 2 = 12 (11.7%), I 3 = 28 (27.4%). Para la variable del grado de infección del pie la distribución por grupos fue: *foot infection* (FI) 0 = 10 (9.8%), FI 1 = 20 (19.6%), FI 2 = 41 (40.1%), FI 3 = 31 (30.2%). La distribución por grupos de *pedal MAC score* fue de No MAC = 30 (29.1%), MAC moderada = 36 (35%) y MAC grave = 37 (35.9%). De los pacientes con MAC grave se encontró que 28 sufrieron una amputación mayor durante el seguimiento de seis meses, con una estimación de riesgo estadísticamente significativa (riesgo relativo: 3.28, intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.985-5.428). (Tablas 1 y 2).

Se realizó el análisis con la tau de Kendall para examinar la correlación entre la puntuación de la MAC y el grado de infección, resultando en un valor positivo de 0.171 y con un valor de p de 0.048, con una correlación directamente proporcional y estadísticamente significativa (Tabla 3).

Por último, se ejecutó la κ de Cohen para determinar si había acuerdo entre el juicio de dos observadores para la puntuación de la MAC. El resultado indicó una concordancia fuerte entre los juicios de los dos observadores (κ : 0.824; IC95%: 0.75-0.89; $p < 0.001$) (Tabla 4).

Tabla 1. Tabla cruzada CAMP grave y amputación mayor

	Amputación mayor		Total
	Sí	No	
CAMP grave			
Sí			
Recuento	28a	11b	39
Recuento esperado	15.9	23.1	39
% dentro de CAMP grave	71.8%	28.2%	100.0%
No			
Recuento	14a	50b	64
Recuento esperado	26.1	37.9	64
% dentro de CAMP grave	21.9%	78.1%	100%

CAMP: calcificación arterial media del pie.

Tabla 2. Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza del 95%	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para CAMP grave (Sí/No)	9.091	3.640	22.703
Para cohorte Amputación mayor=Sí	3.282	1.985	5.428

CAMP: calcificación arterial media del pie.

Discusión

La puntuación de la MAC se desarrolló como una herramienta clínicamente práctica para describir la carga de calcificación arterial inframaleolar mediante radiografías simples del pie. Se aplicó la puntuación de la MAC a pacientes con CLTI para describir mejor su relevancia para los resultados específicos de las extremidades principales, con la hipótesis de que las puntuaciones de la MAC más altas se correlacionarán de forma independiente con el riesgo de amputación mayor en pacientes con CLTI⁶.

En el estudio de Ferraresi et al. (2020) se utilizaron dos sistemas de evaluación para pacientes con enfermedad arterial periférica avanzada, uno nuevo, propuesto en ese mismo artículo, para estadificar la MAC de las arterias del pie, utilizando radiografías (anteroposterior y laterolateral); el otro sistema de puntuación evaluó el grado de enfermedad de vasos pequeños utilizando angiografía por sustracción digital del pie¹⁴.

En resultados radiológicos se destacó un coeficiente de correlación de 0.96, lo que indica una excelente reproducibilidad de la puntuación de la MAC; con una sensibilidad y especificidad para predecir SAD del 100 y el 98.1%, respectivamente, en los grupos SAD 0 y 2, y del 99.1 y el 92.7%, respectivamente, para el grupo 1 de SAD.

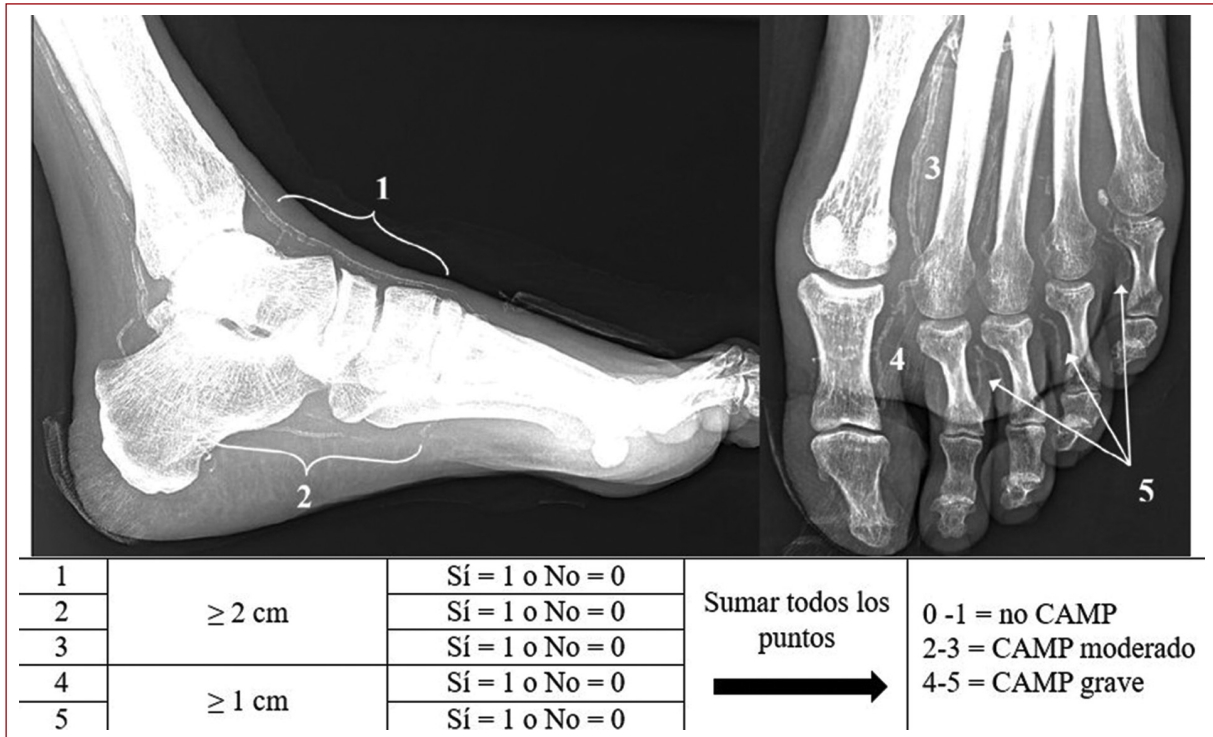


Figura 1. Proyecciones radiográficas laterolaterales y anteroposteriores del pie indicando los cinco sitios vasculares predefinidos para determinar la puntuación de la calcificación arterial de la media en el pie (CAMP): 1) la arteria dorsal del pie desde la articulación del tobillo hasta su desaparición dentro de los huesos metatarsianos; 2) la arteria plantar lateral desde la bifurcación de la arteria tibial posterior hasta la parte visible del arco plantar distal; 3) la arteria del primer metatarsiano desde su origen proximal hasta la línea de la articulación metatarso-falángica; 4) la arteria del primer dedo del pie, medial o lateral, y 5) otras arterias de los dedos del pie desde la línea de la articulación metatarso-falángica hasta los dedos. El panel inferior es el algoritmo para la puntuación final de la CAMP.

Tabla 3. Correlación entre *MAC score* y grado de infección

			Grado de infección
Tau de Kendall	MAC score	Coefficiente de correlación	0.171
		Sig. (bilateral)	0.048
		n	103

MAC: medial arterial calcification.

Las puntuaciones de la MAC se asociaron de forma independiente con la reintervención tanto con procedimientos quirúrgicos como con procedimientos vasculares y con el sexo masculino. El hallazgo más importante es la asociación significativa de SAD y MAC con el pronóstico de la extremidad en pacientes que requieren revascularización por CLTI.

La puntuación de la MAC también mostró una asociación con la amputación mayor, aunque no alcanzó

significación estadística, en este artículo también tiene un número relativamente pequeño de pacientes, sin embargo se demuestra en nuestra población una significancia estadística importante para la asociación de MAC grave con la amputación mayor¹⁴.

Liu y su equipo en el 2021 realizaron un estudio de cohortes retrospectivo y de un solo centro de pacientes que se sometieron a revascularización infrainguinal por CLTI desde enero de 2011 hasta julio de 2019.

La puntuación de la MAC se clasificó en tres grupos distintos de acuerdo con su utilidad clínica: No MAC (puntuación de la MAC, 0-1; 42%), MAC moderada (puntuación de la MAC, 2-4; 37%) y MAC grave (puntuación de la MAC, 5; 21%).

Las puntuaciones MAC comunicadas fueron concordantes entre los dos revisores en 24 de 25 casos (96%), con un coeficiente kappa de Cohen ponderado de 0.95 (rango: 0,84-1)⁶.

En cuanto a los resultados obtenidos por Liu y su equipo, la puntuación de la MAC no se asoció

Tabla 4. Acuerdo interobservador KAPPA sobre la puntuación de la MAC (CAM)

		Valor	Error estándar asintótico	T aproximada	Significación aproximada
Mediada de acuerdo	Kappa	0.824	0.042	18.485	0.000
N de casos válidos		103			
Intervalo de confianza del 95%		Límite superior: 0.75	Límite inferior: 0.89		

MAC: *medial arterial calcification*.

significativamente con el estadio general de la Wifl, el estadio dicotomizado de la Wifl (1-3 frente a 4), ni con ningún componente del grado de la herida, la isquemia o la infección del pie⁶.

También concluyeron que los pacientes con puntuaciones de la MAC elevadas tenían una probabilidad significativamente mayor de haberse sometido a un abordaje endoluminal ($p = 0.0008$) o a una revascularización infrapoplíteica ($p = 0.0007$) como su procedimiento índice⁶.

En un modelo de regresión logística múltiple ordinal para la puntuación de la MAC (tres grupos: No MAC, MAC moderada y MAC grave), el sexo masculino, la diabetes, la enfermedad renal crónica terminal y una puntuación GLASS más alta se asociaron de forma independiente con una puntuación de la MAC más alta⁶.

Se produjo una amputación mayor en 49 de 250 pacientes (20%; 80% primaria por debajo de la rodilla, 20% primaria por encima de la rodilla) en un intervalo medio de 77 días (intervalo intercuartílico [IQR]: 25-204 días) desde la revascularización índice⁶.

Algo muy valioso del estudio de Liu es que encontraron que de 185 pacientes con diabetes *mellitus* (74%), 44 (24%) habían sufrido una amputación mayor en una mediana de 84 días (IQR: 26-238 días) desde el evento de revascularización, y los pacientes con una puntuación mayor de la MAC tenían significativamente más probabilidades de sufrir amputación mayor ($p = 0.0004$)⁶.

En un modelo de regresión múltiple de riesgos proporcionales de Cox para la amputación mayor en el subgrupo de diabetes *mellitus*, la puntuación de la MAC fue el único factor asociado de forma independiente con la amputación mayor: puntuación de la MAC 2-4, *hazard ratio* (HR) 2.8, IC95% 1.01-7.5, $p = 0.048$; MAC 5, HR 4.1, IC95% 1.5-11.6, $p = 0.007$)⁶.

En los análisis de subgrupos de pacientes con extremidades en estadio 3 a 4 de la Wifl o con diabetes, la puntuación de la MAC estratificó aún más el riesgo de amputación, demostrando su potencial para proporcionar información clínica novedosa que se pierde

utilizando únicamente las guías actuales de la SVS o los factores de riesgo tradicionales. Estos hallazgos han aportado pruebas de la importancia clínica de la calcificación arterial del pie, un hallazgo incidental que se observa con frecuencia cuando se obtienen radiografías de los pies para evaluar la gravedad de las heridas y la infección⁶.

Conclusiones

Con los resultados previamente descritos podemos concluir que la presencia de un *pedal MAC score* grave en el paciente con una úlcera del pie diabético representa un riesgo 3.2 veces mayor de sufrir una amputación por encima del tobillo en los siguientes seis meses de la aparición de la úlcera.

Dado el bajo rendimiento de los índices tobillo-brazo y las presiones en los dedos de los pies en pacientes con diabetes y la dependencia del grado de isquemia Wifl de estas mediciones de presión no invasivas, existe una necesidad crítica de herramientas estandarizadas que puedan estimar mejor la verdadera gravedad de la enfermedad y la amenaza para las extremidades en pacientes con diabetes y úlceras de pie diabético.

Agradecimientos

A la Dra. Elda Leonor Pacheco Pantoja por compartirnos su amplia experiencia en el área de investigación para el procesamiento e interpretación de los datos de este estudio y al Dr. Javier Eduardo Anaya Ayala, por todo su apoyo e impulso para realizar este artículo con la más alta calidad de acuerdo con los estándares internacionales.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Edmonds ME. Medial arterial calcification and diabetes mellitus. *Z Kardiol.* 2000;89(Suppl 2):101-4.
- Chen NX, Moe SM. Arterial calcification in diabetes. *Curr Diab Rep.* 2003;3(1):28-32.
- Chistiakov DA, Sobenin IA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Mechanisms of medial arterial calcification in diabetes. *Curr Pharm Des.* 2014;20(37):5870-83.
- Dharmshaktu G. Medial arterial calcification of dorsalis pedis artery in a diabetic foot: A poor prognostic feature. *J Diabetol.* 2020;11(3):218.
- Tian J, Tang G, Xu X, Yan L, Liang M, Zhang W, et al. Different ultrasound scoring methods for assessing medial arterial calcification: Association with diabetic complications. *Ultrasound Med Biol.* 2020;46(6):1365-72.
- Liu IH, Wu B, Krepley V, Ferraresi R, Reyzelman AM, Hiramoto JS, et al. Pedal arterial calcification score is associated with the risk of major amputation in chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2022;75(1):270-8.e3.
- Krishnan P, Moreno PR, Turnbull IC, Purushothaman M, Zafar U, Tarricone A, et al. Incremental effects of diabetes mellitus and chronic kidney disease in medial arterial calcification: Synergistic pathways for peripheral artery disease progression. *Vasc Med.* 2019;24(5):383-94.
- David Smith C, Gavin Bilmen J, Iqbal S, Robey S, Pereira M. Medial artery calcification as an indicator of diabetic peripheral vascular disease. *Foot Ankle Int.* 2008;29(2):185-90.
- Lanzer P, Hannan FM, Lanzer JD, Janzen J, Raggi P, Furniss D, et al. Medial arterial calcification: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(11):1145-65.
- St Hilaire C. Medial arterial calcification: A significant and independent contributor of peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42(3):253-60.
- Hassan NA, D'Orsi ET, D'Orsi CJ, O'Neill WC. The risk for medial arterial calcification in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(2):275-9.
- Gourgas O, Marulanda J, Zhang P, Murshed M, Cerruti M. Multidisciplinary approach to understand medial arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(2):363-72.
- Manzoor S, Ahmed S, Ali A, Han KH, Sechopoulos I, O'Neill A, et al. Progression of medial arterial calcification in CKD. *Kidney Int Rep.* 2018;3(6):1328-35.
- Ferraresi R, Ucci A, Pizzuto A, Losurdo F, Caminiti M, Minnella D, et al. A novel scoring system for small artery disease and medial arterial calcification is strongly associated with major adverse limb events in patients with chronic limb-threatening ischemia. *J Endovasc Ther.* 2021;28(2):194-207.
- Losurdo F, Ferraresi R, Ucci A, Zanetti A, Clerici G, Zambon A. Association of infrapopliteal medial arterial calcification with lower-limb amputations in high-risk patients: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med.* 2021;26(2):164-73.
- Skolnik J, Weiss R, Meyr AJ, Dhanisetty R, Choi ET, Cunningham-Hill M, et al. Evaluating the impact of medial arterial calcification on outcomes of infrageniculate endovascular interventions for treatment of diabetic foot ulcers. *Vasc Endovascular Surg.* 2021;55(4):382-8.
- Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al.; GVG Writing Group. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2019;69(6S):3S-125S.e40.
- Cerqueira LO, Duarte EG, Barros ALS, Cerqueira JR, de Araújo WJB. Wifl classification: the Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system, a literature review. *J Vasc Bras.* 2020;19:e20190070.
- Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al.; Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Committee. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (Wifl). *J Vasc Surg.* 2014;59(1):220-34.e1-2.
- McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb).* 2012;22(3):276-82.
- Ji S, Ning J, Qin J, Follmann D. Conditional independence test by generalized Kendall's tau with generalized odds ratio. *Stat Methods Med Res.* 2018;27(11):3224-35.