

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina**



**UTILIDAD DEL GROSOR ÍNTIMO-MEDIAL
CAROTIDEO EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Antonio Luis Aguilar Shea

Bajo la dirección de los doctores

Elpidio Calvo Manuel
José Luis Zamorano Gómez

Madrid, 2010

- ISBN: 978-84-693-3175-0



**UTILIDAD DEL GROSOR INTIMO-MEDIAL CAROTIDEO EN LA
POBLACIÓN ESPAÑOLA.**

Tesis doctoral de
Antonio Luis Aguilar Shea

Directores

Prof. Elpidio Calvo Manuel

Prof. José Luis Zamorano Gómez

Dept. de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Madrid 2009

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Elpidio Calvo Manuel, por ser mi profesor, por confiar en mí desde el primer momento y por dejarme siempre la puerta abierta.

Al Profesor José Luis Zamorano Gómez, un referente de la Cardiología en España y en el mundo, quién gracias a su apoyo me ha permitido realizar este trabajo.

A la Doctora Teresa Bernardo, mi tutora y mi referencia durante la residencia.

A la Doctora Sofía Garrido, por su inestimable apoyo en el procesamiento estadístico.

A la Universidad Complutense de Madrid, donde estudié Medicina y donde comenzó mi vida como médico.

Al Hospital Clínico San Carlos, donde se desarrolla gran parte de mi residencia y donde mi formación se lleva a cabo junto a grandes profesionales de la Medicina.

A mis padres y hermano, por su paciencia y su apoyo desde el comienzo de mi camino por la Medicina, sin los cuales no hubiese podido dedicarme a la realización de este trabajo. Les admiro y quiero.

A Cristina, mi mujer, quién descubrió en mi la vocación de médico y con quién estoy compartiendo mi vida. Quién ha sido, es y será un apoyo fundamental en mi vida.

A Dios, por ser la luz que guía mi vida y por sostenerme en los momentos difíciles.

INDICE

Introducción.....	7
• Aterosclerosis.....	7
• Factores de Riesgo Cardiovascular.....	10
• Estratificación del Riesgo Cardiovascular.....	15
• Detección de la aterosclerosis subclínica.....	18
Hipótesis.....	25
Objetivos.....	27
Material y Método.....	29
• Población de estudio y diseño.....	30
• Ecografía carotídea.....	31
• Análisis estadístico.....	34
• Consideraciones éticas.....	36
Resultados.....	37
• Grosor Intimo-Medial carotídeo y Factores de Riesgo Cardiovascular.....	38
• Placas de aterosclerosis.....	48
• Grosor Intimo-Medial carotídeo y estratificación cardiovascular....	49

Discusión.....	53
• Grosor Intimo-Medial carotídeo y Factores de Riesgo Cardiovascular.....	54
• Placas de aterosclerosis.....	57
• Reestratificación.....	58
• Limitaciones.....	62
Conclusiones.....	64
Bibliografía.....	71

ABREVIATURAS

Lipoproteína de baja densidad (LDL)

Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV)

Hipertensión arterial (HTA)

Diabetes Mellitus (DM)

Riesgo Cardiovascular (RCV)

Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Síndrome Metabólico (SM)

Grosor íntimo-medial carotídeo (GIM)

Tensión arterial sistólica (TAS)

Tensión arterial diastólica (TAD)

Índice Tobillo–Brazo (ITB)

Enfermedad arterial periférica (EAP)

INTRODUCCIÓN

Aterosclerosis

La aterosclerosis y sus complicaciones cardiovasculares constituyen la principal causa de morbimortalidad en mundo occidental¹. Se trata de un proceso inflamatorio crónico difuso que afecta a la pared de las arterias a lo largo de la vida. El proceso aterosclerótico se desarrolla en varias fases comenzando en la capa íntima arterial afectando progresivamente al resto de capas arteriales. La primera etapa viene determinada por el acúmulo de colesterol circulante en forma de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la íntima. La oxidación del colesterol LDL da lugar a metabolitos proinflamatorios iniciándose una reacción inflamatoria local en la íntima arterial que da lugar a un progresivo engrosamiento de la misma. La inflamación del endotelio vascular conlleva la expresión de moléculas de adhesión favoreciendo el reclutamiento monocitos, linfocitos, neutrófilos y mastocitos. Las células musculares lisas de la íntima activadas comienzan a secretar a la matriz extracelular proteoglicanos, colágeno y fibras elásticas. A su vez los monocitos se diferencian en macrófagos que tras la captación masiva de colesterol se transforman en células espumosas. El grado de acumulación de colesterol es clave para el desarrollo de aterosclerosis. La aterosclerosis comienza con el acúmulo extracelular de núcleos lipóideos. El engrosamiento intimal patológico se produce en esta fase²⁻⁶.

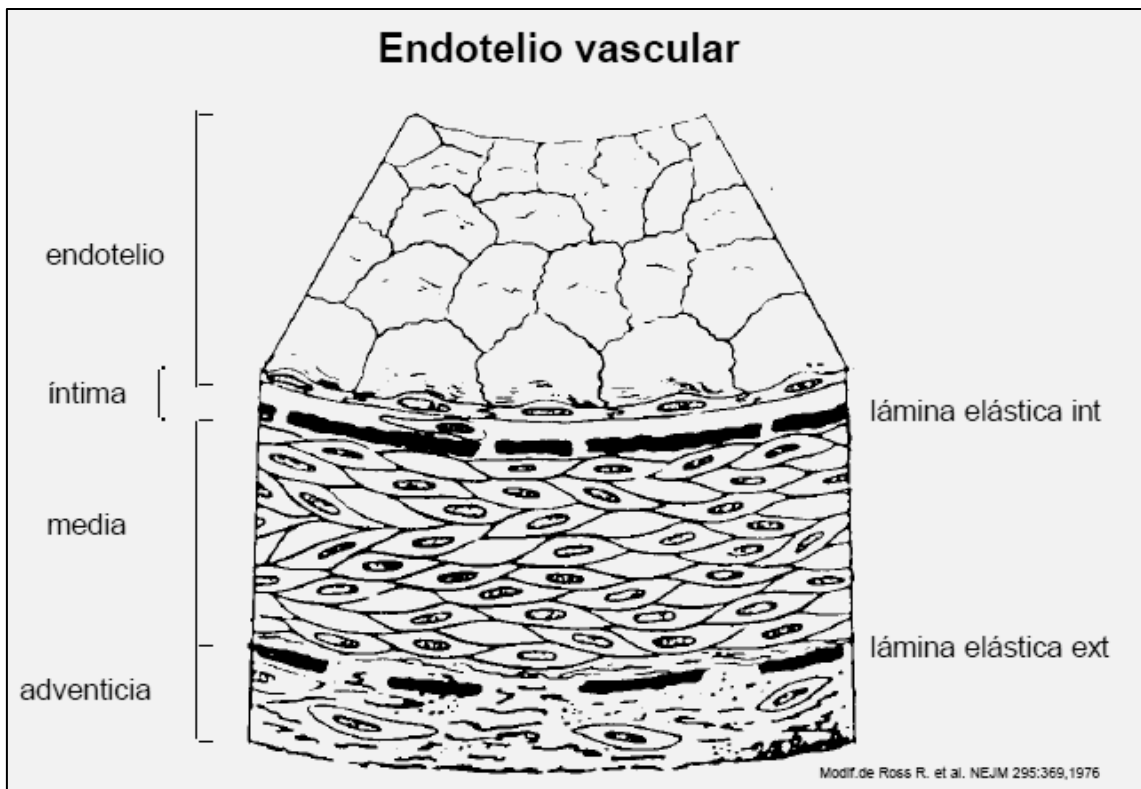


Figura 1. Anatomía vascular

El proceso inflamatorio aterosclerótico junto con el acúmulo progresivo de lípidos produce una necrosis celular que va desestructurando la arquitectura de la íntima dando lugar a la placa de ateroma. La placa de ateroma está formada por un núcleo lipóideo separado del torrente circulatorio por una cápsula fibrosa. La placa de ateroma crece y se desarrolla de forma regular o irregular. A medida que la placa crece, produce una desestructuración de las capas media y adventicia. La secreción de mediadores inflamatorios y la producción de metaloproteasas debilitan la capsula externa de la placa. La rotura o erosión de la placa produce adhesión, activación y agregación de las plaquetas, lo que conduce a la formación del trombo rico en plaquetas que se extiende a la luz vascular. El acúmulo de calcio se produce de forma progresiva a lo largo de todo este proceso^{2, 7-10}.

Todo el proceso de formación de la placa de aterosclerosis está influenciado por los factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

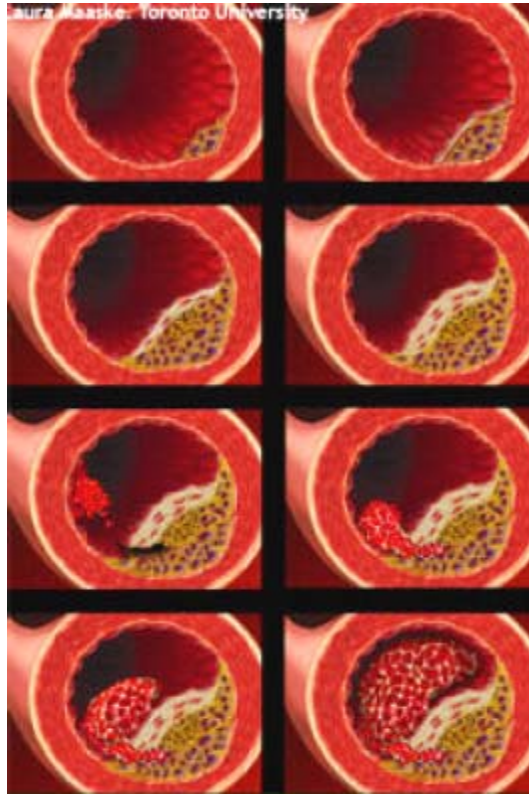


Figura 2. Historia natural de la placa de ateroma

Factores de Riesgo Cardiovascular

Hipertensión Arterial

Se define como hipertensión arterial (HTA) las cifras de presión arterial sistólica (PAS) mayores o iguales a 140 y de presión arterial diastólica (PAD) mayores o iguales a 90. En la actualidad también se habla de prehipertensión en aquellos

pacientes con cifras de tensión arterial límites, que con frecuencia desarrollaran HTA en los años siguientes^{11,12}.

La HTA constituye uno de los principales FRCV, se asocia de forma directa con el riesgo de sufrir un evento cardiovascular^{13,14}. En los individuos de 40 a 70 años, cada incremento de 20 mmHg de PAS o de 10 mmHg de PAD duplica el RCV el riesgo de sufrir un evento cardiovascular en todo el intervalo de valores de presión arterial que va de 115/75 a 185/115 mmHg¹⁵.

Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica debido a un defecto en la secreción de insulina, pudiendo estar asociado a diferentes grados de resistencia periférica a la insulina. Los criterios diagnósticos vienen definidos por la American Diabetes Association: *a)* glucemia casual > 200 mg/dl en un paciente con síntomas característicos, poliuria, polidipsia y pérdida ponderal; o *b)* glucemia en ayunas > 126 mg/dl confirmada en dos determinaciones, o *c)* valores de glucemia tras 2 h de la sobrecarga oral de glucosa > 200 mg/dl¹⁶.

Los problemas cardiovasculares en la población diabética son de 2 a 3 veces más frecuentes respecto de la población no diabética^{17,18}.

Hipercolesterolemia

La hipercolesterolemia viene definida por cifras de colesterol superiores a 190 mg/dl. La principal fracción de colesterol asociada al proceso aterosclerótico la constituyen las lipoproteínas de baja densidad (LDL) cuyas cifras por encima de 115 mg/dl se consideran anormales. La hipercolesterolemia está asociado a un riesgo cardiovascular (RCV) aumentado^{19,20}, siendo los niveles de LDL el objetivo principal del tratamiento de la hipercolesterolemia²¹. Una reducción del 10% en el colesterol sérico produce una disminución del RCV de un 50% a la edad de 40 años, del 40% a los 50 años, del 30% a los 60 años y del 20% a los 70 años²².

La fracción de colesterol constituida por las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) se ha descrito como factor de protección de enfermedad cardiovascular^{23,24}. Se calcula que un aumento de 1 mg/dl en la concentración de cHDL se asocia a una disminución del riesgo coronario de un 2% en los varones y un 3% en las mujeres²⁵.

Tabaquismo

El tabaquismo es la primera causa prevenible de enfermedad e incapacidad en las sociedades industrializadas y es uno de los principales FRCV^{14,26}. La mortalidad en los fumadores es aproximadamente 3 veces mayor que en los no

fumadores entre los 45 y 65 años y es 2 veces mayor entre los 65 y los 84 años²⁷. De igual forma, el tabaquismo pasivo también aumenta el RCV.

Obesidad

La obesidad se define como un exceso de adiposidad corporal y está asociado a una mayor enfermedad cardiovascular aterotrombótica. En el momento actual se considera que es una epidemia mundial, tanto en adultos, como en niños. El Índice de Masa Corporal, el Índice Cintura-Cadera, el perímetro abdominal o la distribución, androide (abdominal) o ginecoide (tren inferior) son medidas utilizadas en la práctica clínica para definir y clasificar la obesidad^{28,29}. Teniendo en cuenta las distintas clasificaciones, y sin que ningún método de medida sea superior al resto, el tipo de obesidad asociado a la enfermedad cardiovascular es la obesidad abdominal visceral³⁰. La grasa se asocia a un aumento de la secreción de ácidos grasos libres, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipemia.

Síndrome Metabólico

El síndrome metabólico (SM) es una asociación de FRCV definidos por National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel en su tercera versión (NCEP-ATP III). Se considera diagnóstico de SM la presencia de al menos 3 de los siguientes criterios: perímetro de circunferencia mayor de 102 cm en varones o de 88 cm en mujeres, triglicéridos ≥ 150 mg/dl, cHDL < 40

mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres, presión arterial $\geq 130/\geq 85$ mmHg o estar tomando tratamiento hipotensor, y glucosa en ayunas ≥ 110 mg/dl²¹.

Los principales mecanismos fisiopatológicos del SM son la adiposidad abdominal y la resistencia insulínica. Los FRCV que componen el SM son la dislipemia, la HTA, la hiperglucemia y la exageración de la inflamación y la trombosis³¹. El SM es una asociación de FRCV que está adquiriendo una importancia creciente como integrador de las variables biológicas anormales que llevan a la enfermedad aterotrombótica^{32,33}. El SM se relaciona de forma directa con la gravedad angiográfica de la enfermedad coronaria y con la aparición de complicaciones cardioisquémicas³⁴

Historia Familiar

El riesgo de cardiopatía isquémica aumenta con antecedentes en familiares de primer grado, segundo grado o tercer grado; aumenta con el número de miembros de la familia con cardiopatía isquémica; y aumenta cuanto más temprana sea la edad de los miembros de la familia en que se desarrolla cardiopatía isquémica³⁵.

Algunos estudios han establecido la importancia que tiene la historia familiar como FRCV de cardiopatía isquémica, y han demostrado que el riesgo por historia familiar de cardiopatía isquémica precoz (en familiares de primer grado, varones de edad < 55 años y mujeres de edad < 65 años) varía entre 1,5 y 1,7^{36,37}.

Hiperhomocisteinemia

Los pacientes con hiperhomocisteinemia grave ($> 100 \mu\text{mol/l}$), por defectos hereditarios en el metabolismo, presentan enfermedad aterotrombótica prematura³⁸. En la población general se ha observado que la hiperhomocisteinemia moderada se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular^{39,40}. En relación con la enfermedad cerebrovascular, la mayoría de los estudios ha constatado una asociación entre las concentraciones elevadas de homocisteína y el riesgo de eventos cerebrovasculares⁴¹⁻⁴³. Una reducción del 25% de los valores habituales homocisteinemia se asocia a una reducción del 11-16% en el riesgo de enfermedad coronaria y una reducción del 19-22% en el riesgo de accidente vascular cerebral^{44,45}.

Estratificación del Riesgo Cardiovascular

La estratificación del RCV en el momento actual forma parte de la práctica clínica habitual para establecer las estrategias de prevención cardiovascular³⁵. Esta basadas en la estimación de sufrir un evento cardiovascular de origen aterotrombótico en un plazo definido, habitualmente 10 años.

Las primeras tablas para el cálculo del RCV están basadas en la cohorte de Framingham, publicándose la primera versión de la función Framingham en 1990⁴⁶ y la segunda en 1998⁴⁷. Con el fin de evaluar el riesgo total de forma rápida y sencilla se desarrollaron las tablas de riesgo utilizadas en las guías de 1994⁴⁸ y 1998⁴⁹. La observación de una sobrestimación en el cálculo del RCV en los diferentes países europeos⁵⁰⁻⁵³ llevó a los investigadores del estudio REGICOR (Registre Gironí del Cor) a adoptar esta herramienta a la población española^{54,55}. No fue hasta que en 2003 el proyecto SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) dió lugar a tablas de riesgo basadas en la población europea⁵⁶. La función de SCORE estima el riesgo conjunto de mortalidad coronaria, cerebrovascular, insuficiencia cardiaca, arteriopatía periférica y otras como aneurisma disecante de aorta en sujetos de 40 a 65 años y no permite valorar a los diabéticos de forma diferenciada. La función de SCORE estima el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular a los 10 años. Debido a que el riesgo varía entre regiones geográficas, existen 2 modelos de tablas SCORE para la determinación del RCV según el país europeo se considere de alto o de bajo riesgo. Para la población española, perteneciente a las poblaciones del Sur del de Europa, la tabla a SCORE a utilizar es la de bajo riesgo (Fig. 3). Un SCORE superior o igual a 5% considera al individuo en riesgo alto de sufrir un evento cardiovascular mayor en los próximos 10 años, por lo que se recomienda realizar una adecuada estrategia de abordaje de los FRCV.

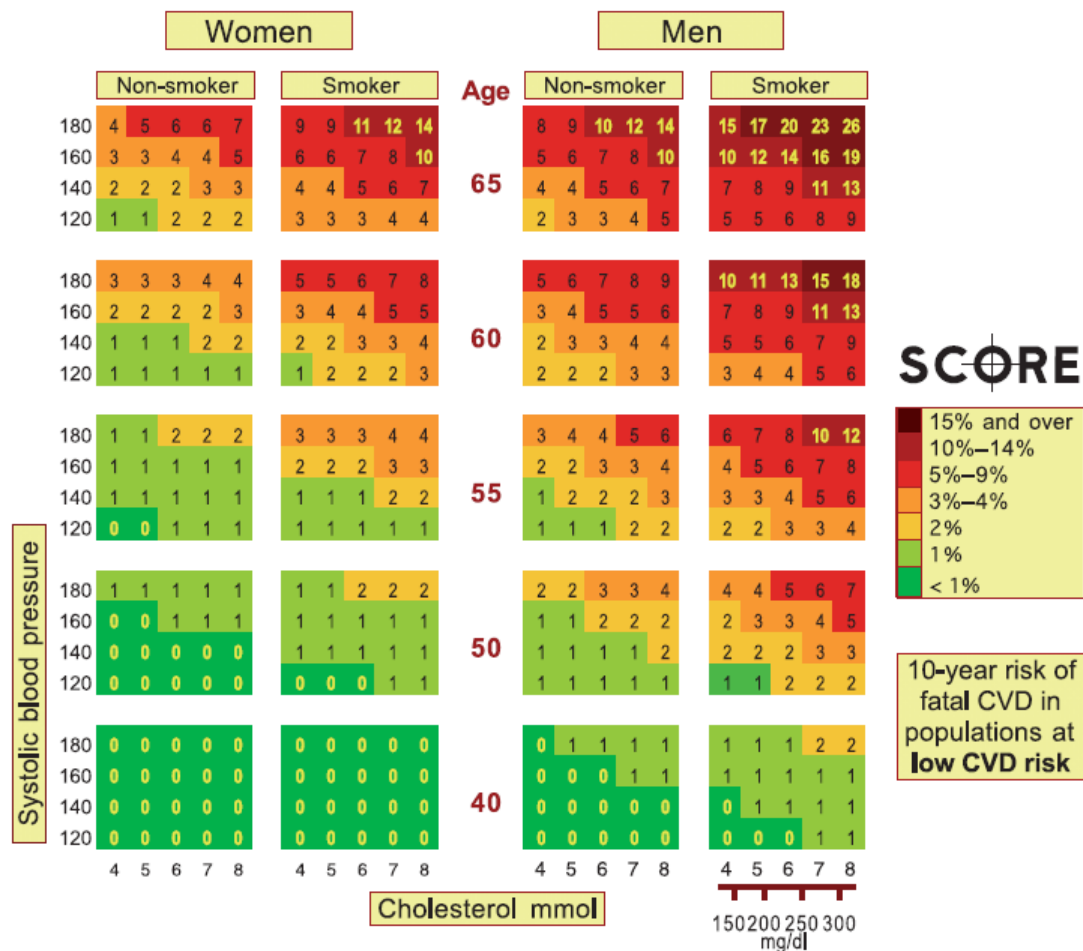


Figura 3. Cálculo del RCV SCORE para poblaciones de bajo riesgo.

Para evaluar el RCV deberemos seguir las siguientes recomendaciones:

Aquellos individuos que presenten: enfermedad cardiovascular conocida; o diabetes tipo 2 o diabetes tipo 1 con microalbuminuria; o gran cantidad de factores de riesgo individuales, ya se encuentran en una situación de elevado riesgo. Para los demás individuos, se pueden utilizar las tablas de riesgo SCORE para calcular el riesgo total. La importancia del cálculo de RCV en estos individuos es esencial, puesto que muchos individuos tienen un moderado aumento de varios factores de riesgo que, en combinación, pueden dar lugar a un RCV elevado³⁵.

Basados en las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología³⁵ los objetivos de prevención primaria se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Objetivos de prevención en la Enfermedad Cardiovascular

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Asistir a los individuos con bajo riesgo de ECV para mantenerlos en ese estado durante toda la vida y ayudar a reducirlo a quienes tienen un riesgo total de ECV aumentado
2. Alcanzar las características de las personas que tienden a mantenerse sanas:<ol style="list-style-type: none">2.1. No fumar2.2. Elección de alimentos saludables2.3. Actividad física: 30 minutos de actividad moderada al día2.4. IMC < 25 kg/m² y evitar la obesidad central2.5. PA < 140/90 mmHg2.6. Colesterol total < 5 mmol/l (~ 190 mg/dl)2.7. cLDL < 3 mmol/l (~ 115 mg/dl)2.8. Glucosa sanguínea < 6 mmol/l (~ 110 mg/dl)
3. Conseguir un control más riguroso de los factores de riesgo en personas con alto riesgo, sobre todo en los que tienen ECV establecida o diabetes:<ol style="list-style-type: none">3.1. Presión arterial < 130/80 mmHg cuando sea factible3.2. Colesterol total < 4,5 mmol/l (~175 mg/dl) con opción de < 4 mmol/l (~ 155 mg/dl) si es factible3.3. cLDL < 2,5 mmol/l (~ 100 mg/dl) con opción de < 2 mmol/l (~ 80 mg/dl) si es factible3.4. Glucosa sanguínea < 6 mmol/l (~ 110 mg/dl) y glucohemoglobina (HbA1c) < 6,5% si es factible
4. Considerar tratamiento farmacológico cardioprotector para los individuos con alto riesgo, sobre todo cuando haya ECV aterosclerótica establecida. |
|--|

Detección de aterosclerosis subclínica

Un enfoque complementario a las escalas de valoración del RCV es la evaluación directa no invasiva de la lesión aterosclerótica que permita identificar a pacientes de alto riesgo de desarrollar una complicación cardiovascular con posterioridad^{57,58}.

El 40% de la población adulta norteamericana y casi un tercio de nuestra población son sujetos con un RCV intermedio en los que el control de sus factores de riesgo cardiovascular está basado en el estilo de vida²¹. A pesar de ello, algunos de estos pacientes ya presentan aterosclerosis subclínica y se beneficiarían de un control más exhaustivo de los FRCV⁵⁹.

Con el objetivo de identificar a los individuos clasificados por las actuales tablas de estratificación de RCV en bajo o medio con aterosclerosis subclínica, surge la búsqueda de procedimientos diagnósticos que ayuden a mejorar la estratificación del RCV^{59,60}. La medición del Índice Tobillo-Brazo (ITB) y la medición del Grosor Intimo-Medial carotídeo (GIM) son métodos no invasivos basados en el ultrasonido adecuados para la detección de la aterosclerosis subclínica.

Índice Tobillo-Brazo

El cálculo del ITB es una técnica sencilla, efectiva e incruenta para determinar la funcionalidad vascular de los miembros inferiores y por tanto para diagnosticar la existencia y severidad de la enfermedad arterial periférica (EAP)⁶¹⁻⁶³. Un ITB es patológico cuando es inferior a 0,9 o mayor de 1,4 o incompresible (continúa habiendo pulso a pesar de comprimir a 250 mmHg).

Comparado con la arteriografía de miembros inferiores (patrón oro), el ITB tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99% para identificar la existencia de EAP^{64,65}. La TASC II recomienda la realización del ITB en todos

los pacientes con clínica de claudicación intermitente, en todos los pacientes entre los 50 y 69 años con un factor de riesgo cardiovascular, en todos los pacientes con una edad igual o superior a los 70 años y a todos los pacientes con riesgo cardiovascular de 10-20% calculado según la tabla Framingham⁶⁶.

Los pacientes asintomáticos con EAP diagnosticada por un ITB patológico tienen un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular y por tanto se beneficiarían de un control más exhaustivo de los FRCV^{64,67-74}.

Grosor Intimo-Medial carotídeo

El GIM es un test no invasivo, en donde las paredes de la carótida se miden mediante el uso de ultrasonido en modo bidimensional. La intima es la línea más interna de la arteria, la capa media es la línea media de la arteria.

La evaluación de las características arteriales mediante el ultrasonido ha llamado la atención como un marcador de riesgo de morbi-mortalidad de origen cardiovascular. La ecografía carotídea mediante la determinación del GIM permite detectar cambios estructurales tempranos en la pared vascular⁷⁵⁻⁷⁷ y medir y monitorizar la aterosclerosis en individuos asintomáticos⁷⁸. La progresión del GIM en individuos asintomáticos se ha estimado que es de 0.03mm/año⁷⁹, y su proceso está acelerado por los FRCV⁸⁰⁻⁸².

Los valores del GIM dependen de la edad y oscilan entre 0,7-1,5 mm⁸³. Para establecer la normalidad o anormalidad del valor del GIM es necesario

compararlo con la población de referencia. Un valor de GIM por encima del percentil 75 de la población de referencia se considera patológico e indica que el individuo tiene una aterosclerosis subclínica avanzada⁸⁴⁻⁸⁸.

El GIM es un marcador de aterosclerosis sistémica⁸⁹ y se correlaciona con el grado de aterosclerosis aórtica⁹⁰, de los miembros inferiores⁹¹ y coronaria^{76,87}. De igual forma un GIM aumentado se ha asociado con el incremento del tamaño del ventrículo izquierdo⁹².

Representa un marcador independiente, separado de los factores de riesgo tradicionales, de enfermedad cardiovascular y eventos cerebrovasculares^{87,93}. Un GIM elevado está asociado a un mayor riesgo de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular⁹⁴⁻⁹⁷. En algunas series ha demostrado predecir eventos coronarios fatales⁹⁸⁻¹⁰¹. Lorenz et al¹⁰² y Roman et al¹⁰³ analizaron los principales estudios longitudinales en los que se estudia la relación del GIM con la aparición de eventos cardiovasculares; considerando a los 37197 sujetos de los estudios, concluyeron que el GIM es un buen predictor de eventos cardiovasculares.

TABLE 1. Overview of Studies on the Association of Carotid IMT and Clinical End Points, Sorted by Date of First Publication

Study	Publication	Design	End Points	Population	Sample Size at Risk/Events	Follow-Up	Segments*	IMT Definition	Adjusted for	IMT Modelled as
KHID (Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study)	Salonen 1993 ²	Longitudinal	Definite or possible MI	Men 42 to 60 y	1275/36	1 mo to 3 y	CCA	Maximal IMT, near+far wall	Unadjusted (effect size for adjusted model not published)	Continuous
ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study)	Chambless 1997 ⁴ or unpublished data†	Longitudinal	MI	45 to 64 y without previous event	10 841/290 or 13 204/626‡	5.2 y or 10.6 y †	CCA, Bif, ICA, combined‡	Mean IMT, far wall	Age, race, community, stratified for sex	Continuous, tertiles, 95th percentile, fixed out-off points
	Chambless 2000 ⁵ or unpublished data†	Longitudinal	Stroke		14 214/199 or 14 165/371†	7.2 y or 10.7 y †	CCA, Bif, ICA, combined‡	Mean IMT, far wall	Age, race, community, stratified for sex	Continuous, tertiles, 95th percentile, fixed out-off points
Rotterdam Study	Bots 1997 ³	Nested case-control	MI, stroke	≥55 y	Cases: 98 (MI), 95 (strokes); Controls: 1373	2.7 y	CCA	Mean IMT, near+far wall	Age, sex, BMI, smoking, diabetes, hypertension, systolic and diastolic blood pressure, total and HDL cholesterol, previous stroke and MI	Continuous, quartiles
	Iglesias del Sol 2002 ⁷	Case-cohort	MI		Cases: 194; Controls: 2073	4.6 y	CCA, Bif, ICA, combined	Maximal IMT, near+far wall, far wall	Age, sex, BMI, systolic and diastolic blood pressure, total and HDL cholesterol, smoking, diabetes	Continuous, quartiles
	Hollander 2003 ⁸	Longitudinal	Stroke		5479/378	6.1 y	CCA	Mean IMT, near+far wall	Age, sex, diabetes, smoking history, systolic and diastolic blood pressure, total and HDL cholesterol, history of cardiovascular disease	Continuous, tertiles
CHS (Cardiovascular Health Study)	O'Leary 1996 ⁶	Longitudinal	MI, stroke	≥65 y without cardiovascular disease	4476/267 (MI), 284 (strokes)	6.2 y	CCA, ICA, combined	Maximal IMT, near+far wall	Age, sex, systolic and diastolic blood pressure, atrial fibrillation, diabetes, nicotine consumption	Continuous, quintiles
(No acronym)	Kitamura 2004 ⁹	Longitudinal	Stroke	Men 60 to 74 y without previous stroke or CHD	1289/34	4.5 y	CCA, ICA, combined	Maximal IMT, near+far wall	Age, systolic blood pressure, antihypertensive medication, ST-T abnormalities, BMI, community	Quartiles
MDCS (Malmö Diet and Cancer Study)	Rosvall 2005 (a) ¹⁰	Longitudinal	MI or cardiac death	46 to 68 y without previous stroke or cardiovascular disease	5163/113	7 y	CCA	Mean IMT, far wall, right side only	Age, sex, low physical activity, smoking habits, systolic blood pressure, treatment for hypertension, presence of diabetes, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, waist circumference	Continuous, tertiles, fixed out-off points
	Rosvall 2005 (b) ¹¹	Longitudinal	Stroke		5163/86	7 y	CCA	Mean IMT, far wall, right side only	Age, sex, low physical activity, smoking habits, systolic blood pressure, treatment for hypertension, presence of diabetes, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, waist circumference	Continuous, tertiles, fixed out-off points
LILAC (Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County)	Murakami 2005 ¹³	Longitudinal	All-cause and vascular mortality	>75 y	298/30 (death), 9 (cardiovascular death)	3.2 y	CCA	Near+far wall§	Age, Mini-Mental State Examination Score	Continuous
CAPS (Carotid Atherosclerosis Progression Study)	Lorenz 2006 ¹²	Longitudinal	MI, stroke	19 to 90 y	5052/228 (myocardial event), 107 (stroke or TIA), 50 (death)	4.2 y	CCA, Bif, ICA	Mean IMT, far wall	Age, sex, BMI, systolic and diastolic blood pressure, antihypertensive and lipid-lowering medication, LDL cholesterol, nicotine consumption, diabetes	Continuous, quartiles

*CCA indicates common carotid artery; Bif, carotid bifurcation; ICA, internal carotid artery.

†Authors' own calculations with the ARIC limited access data set (see Methods).

‡Missing values if IMT sites were imputed.

§No clear description of IMT measurement protocol.

Figura 4. Muestra los estudios incluidos por Lorenz, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and metaanalysis. *Circulation* 2007;115:459-467.

Table 1 Population-based prospective studies of the prognostic use of carotid ultrasonography.

Study	Population	n (% male)	Age, yr	Race	Follow-up, yrs	Carotid USG parameters	End point	Results
KIHD ²	Eastern Finland	1257 (100)	42, 48, 54, 60	C	2	Normal CCA IMT > 1.0 mm Nonstenotic plaque Stenotic plaque	MI	No increased risk with IMT > 1.0 mm Plaque: RR: 4.1 (1.8–9.2)
KIHD ³	Eastern Finland	2181 (100)	42, 48, 54, 60	C	4	Same as above	MI	IMT > 1.0 mm: RR: 2.1 (1.1–4.1) [*] Nonstenotic plaque: RR: 3.4 (1.9–5.9) [*] Stenotic plaque: RR: 6.3 (3.1–12.6) [*]
Chieti and Pescara ⁴	Italy	2000 (56)	30–70	C	6	Same as above	Incidence of MI, angina, CVA, PVD	IMT > 1.0 mm: 5.5% Plaque: 18.4% Stenotic plaque: 42%
ARIC ⁵	United States	12,841 (43)	45–64	C, AA	5.2	Mean IMT of 6 sites	MI, CHD death	IMT < 1.0 mm vs IMT ≥ 1.0 mm Women: HRR: 2.62 (1.55–4.46) [†] Men: HRR: 1.20 (0.81–1.77) [†]
Rotterdam Study ⁶	Holland	1470 (38)	≥55	C	2.7	SD increase in CCA IMT	MI	Women: OR: 1.26 (0.89–1.79) [†] Men: OR: 1.25 (0.91–1.72) [†] IMT > 0.908 mm: OR: 1.44 (0.65–3.16) [†]
CHS ¹	United States	4476 (39)	>65	C, AA	6.2	Quintiles or SD of maximum CCA and/or ICA IMT	MI, stroke	Increasing risk per quintile or SD [†]

AA, African American; ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities; C, Caucasian; CCA, common carotid artery; CHD, Coronary heart disease; CHS, Cardiovascular Health Study; CVA, cerebrovascular accident; HRR, hazard rate ratio; ICA, internal carotid artery; IMT, intimal-medial thickness; KIHD, Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor; MI, myocardial infarction; OR, odds ratio; PVD, peripheral vascular disease; RR, relative risk; USG, ultrasonography.
^{*}Results of Cox regression with cardiovascular disease risk factors not reported, but results said to still be significant.
[†]Adjusted for cardiovascular disease risk factors.

Figura 5. Muestra los estudios incluidos por Roman M, Naqvi T, Gardin J, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E. Clinical application of noninvasive

vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology Vascular Medicine 2006; 11: 201–211.

Teniendo en cuenta que el GIM es un marcador de riesgo cardiovascular y que es capaz de detectar la aterosclerosis subclínica o preclínica, surgen estudios en los cuales se re-estratifican el RCV de los individuos. Aquellos con un RCV bajo o intermedio en los que se obtiene un GIM patológico, son recalificados en RCV alto. Esta nueva estratificación del RCV permite ofrecer a individuos con aterosclerosis subclínica no detectada por las tablas actuales de estratificación cardiovascular estrategias de prevención cardiovascular más agresivas^{78,86,104-}

111 .

HIPÓTESIS

- El grosor íntimo-medial carotídeo aumentado está asociado a un mayor riesgo cardiovascular.

- La estratificación del riesgo cardiovascular en la población de bajo y moderado riesgo se modifica con la determinación del grosor íntimo-medial carotídeo.

OBJETIVOS

Principales

- Describir la asociación entre el GIM y la presencia de otros FRCV.
- Describir la nueva distribución del RCV en la población española con un SCORE bajo o moderado al introducir el GIM en la estratificación cardiovascular.

Secundarios

- Describir a la población de estudio según el RCV.
- Describir la asociación entre el GIM y el grado de RCV según SCORE.
- Describir la asociación entre el GIM y los grupos de edad establecidos.
- Describir la asociación entre el GIM y los grupos de edad en cada grado de RCV.
- Describir la asociación entre presencia de placas de aterosclerosis y grado de RCV.
- Describir la asociación entre la recalificación y la edad.
- Describir la asociación entre la recalificación y la presencia de placas de aterosclerosis.
- Describir la asociación entre la recalificación y otros FRCV.

MATERIAL Y MÉTODO

Población de estudio y diseño

Estudio descriptivo transversal, observacional y sin intervención terapéutica realizado sobre la población general mediante muestreo no probabilístico por conveniencia. Para realizar el estudio se habilitó un punto en el área periférica de Madrid ofreciendo participar en el estudio a todos los individuos de ambos sexos mayores de 18 años que pasaban por la zona. Todos los pacientes fueron objeto de un interrogatorio dirigido acorde con la Guía Europea de Prevención Cardiovascular³⁵. Como datos evaluables se recogieron la edad (años), el sexo, la talla (centímetros), el peso (kilogramos), los antecedentes personales de tabaquismo, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) y dislipemia, se recogieron también los antecedentes de enfermedad cerebrovascular y cardiopatía isquémica. Se les realizó una toma de tensión arterial no invasiva acorde al JNC-7¹¹. Los individuos recibiendo fármacos antihipertensivos fueron considerados hipertensos. Además se les determinó los niveles séricos de colesterol total (mg/dl) mediante muestra capilar con un equipo Cardiocheck. Mediante un software se determinó el riesgo cardiovascular a 10 años de acuerdo con las tablas de riesgo cardiovascular (RCV) del proyecto SCORE para poblaciones del sur de Europa⁵⁶. Para el cálculo del riesgo a los sujetos de más de 65 años se les consideró como si tuviesen 65 años. Los sujetos de riesgo alto, intermedio y bajo de mortalidad cardiovascular a los 10 años son aquellos con SCORE mayor o igual a 5%, 3-4% y menor de 3% respectivamente. Aquellos individuos diabéticos o con enfermedad cardiovascular fueron considerados de alto riesgo. Se escogió de manera aleatoria una muestra de 467 participantes con una edad superior a 30

años a quienes se les realizó un eco-doppler carotídeo mediante el cual se determinó el GIM y se valoró la presencia o no de placas ateroscleróticas.

Entre la muestra de 467 participantes, a quienes se les realizó un eco-doppler carotídeo, se seleccionó a 320 entre los individuos con RCV bajo o medio. El RCV SCORE fue recalificado a RCV alto en aquellos individuos cuyo GIM fuese igual o superior al percentil 75 de la población de referencia. Como GIM referencia se utilizó el GIM de la población francesa¹¹².

Ecografía carotídea

La ecografía carotídea en modo B de alta resolución se midió en ambas carótidas comunes con el paciente decúbito supino con una ligera hiperextensión del cuello, de acuerdo con el Consenso de Mannheim¹¹³. Se utilizó un equipo de ultrasonido General Electric “Vivid q” con sistema operativo de alta resolución en modo bidimensional, con transductor lineal con frecuencias > 7 MHz, foco de profundidad a 40 mm, una velocidad de cuadro de 25 Hz, optimización de las ganancias (para obtener un mínimo artefacto intraluminal) y compensación de ganancias alrededor de 60 dB, prestando especial cuidado para conseguir un brillo simétrico entre la pared proximal y distal de la arteria, disminuyendo si era necesario la ganancia en la parte media del campo para evitar artefactos intraluminares. Primero se midió el lado derecho y luego el izquierdo de ambas carótidas comunes en la pared más distal al transductor, por lo menos 5mm por debajo del bulbo carotídeo, en una región libre de placa donde el patrón de doble línea se observase. A lo largo de un mínimo de 10 mm de segmento arterial, se obtuvo una imagen de alta

calidad. En cada estudio se evaluaron el GIM y las placas de ateroma. El GIM, definido como la distancia existente entre la interfaz luz carotídea-intima y la interfaz media-adventicia de la pared distal, se calculó como la media del GIM carotídeo derecho e izquierdo. Los valores medios del GIM en cada carótida se promediaron a través de toda la distancia en estudio mediante un sistema automático del equipo de ultrasonido, obteniendo 200 medidas en un segmento de 10mm de carótida común. Las placas se definieron cualitativamente como engrosamientos focales superiores a 1,5 mm respecto del GIM adyacente con protrusión hacia la luz vascular. Todos los estudios carotídeos fueron realizados por cardiólogos expertos en sonografía, quienes desconocían el RCV de los participantes.

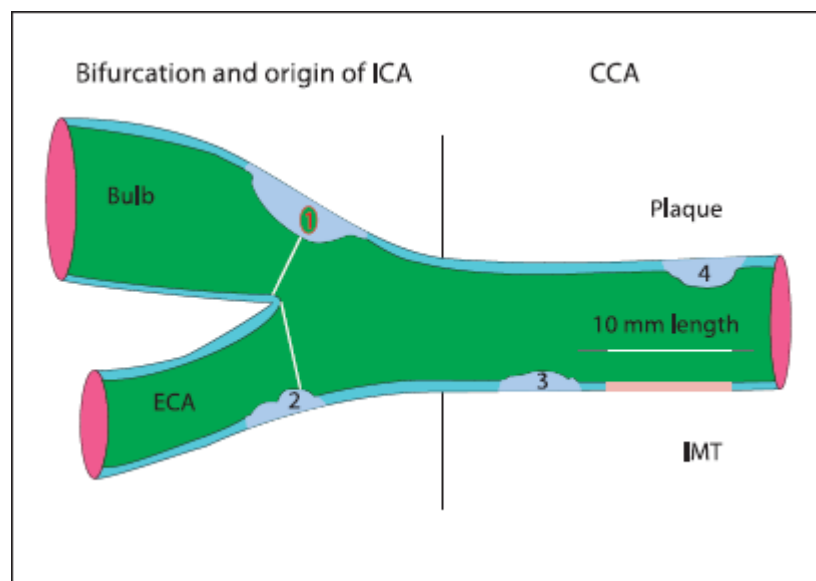


Figura 6. Esquema de árbol carotídeo para definición de placas y medida del GIM de acuerdo con el Consenso de Mannheim.

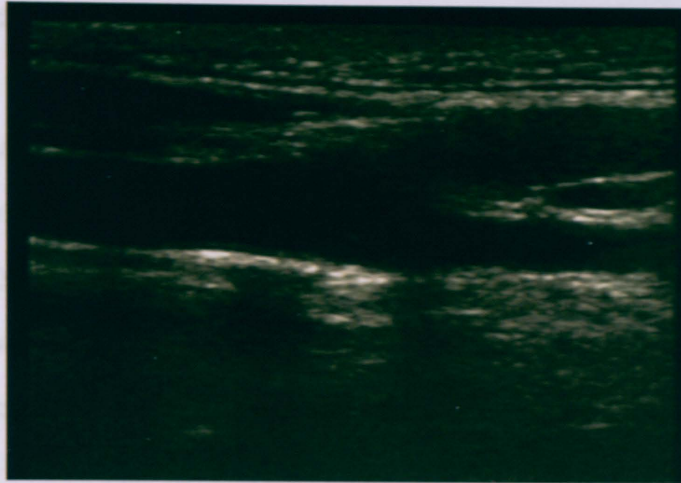


Figura 7. Corte longitudinal de la arteria carótida común con bifurcación y carótidas interna y externa.

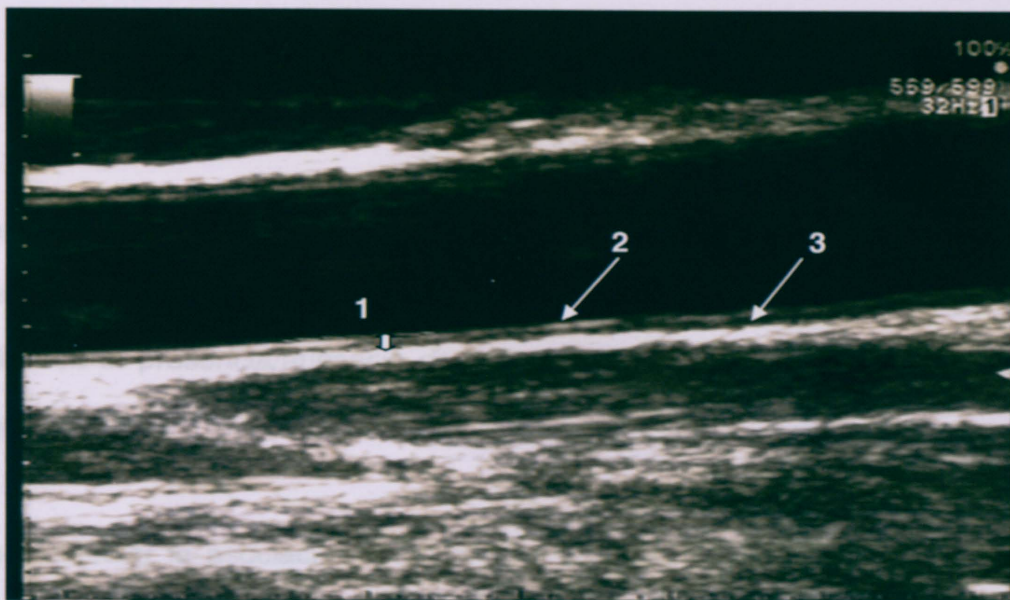


Figura 8. Corte transversal de arteria carótida común mostrando el GIM (1): distancia existente entre la interfaz luz carotídea-intima (2) y la interfaz media-adventicia de la pared distal (3).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los sujetos estudiados. En el caso de las variables cuantitativas, los datos se muestran como media y desviación estándar (DE), tras confirmar que se ajustaban dichas variables a una distribución normal. Las variables cualitativas se muestran con sus frecuencias absolutas y relativas.

Se analizaron las características de los sujetos estudiados según el grado RCV.

Objetivos principales

Para estudiar la asociación entre el GIM y los FRCV (HTA; tabaco, DM, Dislipemia, varón) se realizó un análisis bivariado, confrontando los valores del GIM con la presencia/ausencia de dichos FRCV, utilizando el test de la t de student.

Para estudiar la asociación entre el GIM y las cifras de tensión arterial, y la edad, se realizó un análisis bivariado, confrontando los valores del GIM con los valores cuantitativos de dichas variables, utilizando el coeficiente de correlación de *Pearson*.

Se describió la recalificación del RCV en la población española con un SCORE bajo o moderado al introducir el GIM para el cálculo del RCV con una tabla de

contingencia entre SCORE (medio, bajo) y la nueva estratificación (alto, medio y bajo) calculando frecuencias absolutas y relativas.

Objetivos secundarios

Se calcularon, para los grados de RCV, alto, medio y bajo, la media y desviación estándar del GIM. Se analizaron diferencias en el GIM entre los grupos, aplicando el test de la t de student.

Para estudiar la relación entre el GIM y los grupos de edad definidos, se realizó una regresión lineal simple.

Se calculó la media y desviación estándar del GIM, estratificando por grupo de edad y grupo de RCV.

Se describió la presencia de placas según el RCV, calculando la frecuencia absoluta y relativa de la existencia de placas en los tres grupos (RCV bajo, RCV medio, RCV alto). Se calculó la asociación entre el RCV y la presencia de placas, utilizando el test de chi cuadrado.

Se calculó la relación lineal entre la recalificación del RCV al introducir el GIM y los grupos de edad, utilizando el test de chi cuadrado.

Se calculó la asociación entre presencia de placas de aterosclerosis y recalificación utilizando el test de chi cuadrado.

Para estudiar la asociación entre la recalificación y los FRCV (HTA, tabaco, DM, Dislipemia, varón) se realizó un análisis bivariado, confrontando la variables recalificados (si/no) con la presencia/ ausencia de dichos FRCV, utilizando el test de la chi cuadrado.

Para estudiar la asociación entre la recalificación y las variables edad, altura, peso, cifras de TAS, cifras de TAD y cifras de colesterol se realizó un análisis bivariado, confrontando la variable recalificados (si/no) con los valores de las variables a estudio utilizando el test de la t de student.

Consideraciones éticas

El presente trabajo es considerado como un estudio de investigación sin riesgo. En todos los casos se obtuvo consentimiento informado verbal del paciente. Para el análisis de los datos se disociaron los datos personales de los datos clínicos. Se garantizó el anonimato y la confidencialidad de todos los datos individuales.

RESULTADOS

GIM y los FRCV

Un total de mil ciento dieciocho personas de ambos sexos fueron evaluadas. De ellos 529 (48%) fueron varones y 582 (52%) fueron mujeres. En la tabla 2 se describen las características generales de la población.

Tabla 2. Características generales de la población de estudio (n = 1118)

Variables	Media (desviación estándar)
Edad (años)	56 (\pm 15)
Talla (cm)	163 (\pm 9)
Peso (kg)	71 (\pm 14)
IMC (Kg/m ²)	(27 \pm 2)
TAS	137 (\pm 34)
TAD	78 (\pm 30)
Colesterol (mg/dl)	190 (\pm 47)
Variables	Porcentaje (número absoluto)
Sexo	Varones 529 (48%)
	Mujeres 582 (52%)
Diabéticos	10% (n= 113)
Tabaquismo	15% (n= 165)
IM	6% (n= 71)
ACVA	2% (n= 25)
HTA	25% (n= 281)
Dislipemia	29% (n= 323)

IMC: Índice de Masa Corporal; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; IM: Infarto de miocardio; ACVA: Accidente Cerebro vascular Agudo; HTA: Hipertensión arterial.

Entre los individuos no diagnosticados de hipercolesterolemia (795), el 34% (273) presentaron niveles de colesterol total por encima de 200 mg/dl. En cuanto a lo que las cifras tensionales se refieren, el 32% (n=360) presentaron una TAS mayor o igual a 140 mmHg y/o TAD mayor o igual a 90 mmHg.

La población de estudio se clasificó acorde al SCORE Europeo de RCV, estando los resultados de este análisis expuestos en la tabla 3. Se puede apreciar que el 71,5% de los pacientes se distribuían en partes iguales en el RCV bajo y medio y el 28,5% de la población estudiada cumplía criterios de RCV alto.

Tabla 3. Distribución de riesgo cardiovascular (n = 1112)

SCORE Europeo		
RCV	n	%
RCV bajo	401	36,1%
RCV medio	394	35,4%
RCV alto	317	28,5%
Total	1112	99,5%

En la tablas 4 y 5 se pueden observar las características de los individuos clasificados según el RCV.

Tabla 4. Características poblacionales cualitativas según RCV.

	Bajo n=401	Medio n=394	Alto n=317
Varones	125 (31%)	250 (63%)	150 (48%)
Tabaquismo	62 (15%)	52 (13%)	50 (15%)
Dislipemia	88 (22%)	120 (30,5%)	114 (36%)
HTA	39 (10%)	124 (31%)	117 (37%)
TA alta	88 (22%)	179 (45%)	90 (28%)

HTA: Hipertensión arterial; TA alta: TAS>140 mmHg y/o TAD>90 mmHg.

Tabla 5. Características poblacionales cuantitativas según RCV.

	Bajo n=401	Medio n=394	Alto n=317
Edad	45 (\pm 14)	66 (\pm 9)	59 (\pm 13)
Talla	163 (\pm 10)	164 (\pm 8)	163 (\pm 8)
Peso	69 (\pm 14)	73 (\pm 12)	74 (\pm 14)
IMC (Kg/m ²)	(26 \pm 1)	(27 \pm 2)	(28 \pm 2)
TAS	125 (\pm 18)	146 (\pm 20)	139 (\pm 24)
TAS	74 (\pm 11)	82 (\pm 12)	77 (\pm 12)
Colesterol	187 (\pm 46)	192 (\pm 47)	190 (\pm 48)

IMC: Índice de Masa Corporal; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica

De los 1118 participantes, se escogieron a 467 de forma aleatoria y se les determinó el GIM (tabla 6).

Tabla 6. Pacientes sometidos a medición del GIM

	n	%
Pacientes sin eco carotídeo	651	58.2 %
Pacientes con eco carotídeo	467	41.8 %
Total	1118	100 %

La media de GIM fue de 0,63745 mm. Se analizó en GIM según el RCV encontrando que los GIM en los grupos de RCV bajo medio y alto era 0,5629mm, 0,66269mm y 0,66016mm respectivamente (tabla 7).

Al analizar el GIM promedio en los distintos grupos según el RCV, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p < 0,001$). Sin embargo al analizar esta diferencia entre los grupos dos a dos, la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) se encuentra entre los grupos bajo/medio y bajo/alto. No existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos alto/medio ($p = 1,00$). Tabla 8.

Tabla 7. Valores de GIM medio por clasificación de RCV

	n	Media	Desviación estándar
GIM en RCV bajo	n=113	0.5629	0.10779
GIM en RCV medio	n=229	0.66269	0.13723
GIM en RCV alto	n=124	0.66016	0.14219
GIM PROMEDIO	n=467	0.63745	0.13859

Tabla 8. Diferencias de valores de GIM medio entre los grupos de RCV

GIM	GIM en RCVbajo	GIM en RCVmedio	GIM en RCValto
GIM en RCV bajo	--	p<0,001	p<0,001
GIM en RCVmedio	p<0,001	--	n.s.
GIM en RCV alto	p<0,001	n.s.	--

En el análisis bivariado se observa una relación entre el incremento de los valores GIM y el antecedente de hipertensión en tratamiento y DM. Se obtuvo una correlación estadísticamente significativa entre el GIM, la edad y la TAS, de forma que el GIM aumenta a medida que aumentan la edad y al TAS. No se encontró relación con tabaquismo, con el antecedente de dislipemia, con las cifras de colesterol, TAD, o género (tablas 9 y 10).

Tabla 9. Análisis bivariado. FRCV y GIM I

	n	GIM	p
HTA	SI n=133	0,6797	p < 0,0001
	NO n=334	0,6206	
Tabaco	SI n=73	0,6125	n.s.
	NO n=394	0,6421	
DM	SI n=46	0,7049	p = 0,004
	NO n=421	0,6301	
Dislipidemia	SI n=140	0,6564	n.s.
	NO n=327	0,6294	
Varón	SI n=256	0,6418	n.s.
	NO n=206	0,6309	

HTA: Hipertensión arterial; DM Diabetes Mellitus

Tabla 10. Análisis bivariado. FRCV y GIM II

	Coef. de correlación	p
Colesterol Total	0,01	n.s.
TAS	0,22	p <0,0001
TAD	0,20	n.s.
Edad	0,44	p < 0,0001

TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica.

Al analizar cómo se comporta el GIM en los distintos grupos de edad, observamos que conforme aumenta la edad el GIM aumenta progresivamente (Tabla 11 y Figura 6).

Tabla 11. Cifras de GIM en la población general por grupos edad

Grupos de edad	n	Media GIM	Desviación estándar
30-39	36	0,5080	0,07485
40-49	51	0,5629	0,09557
50-59	94	0,6211	0,13960
60-69	173	0,6639	0,13431
70-79	84	0,6924	0,11775
80-89	13	0,7731	0,14879
Total	461	0,6372	0,13909

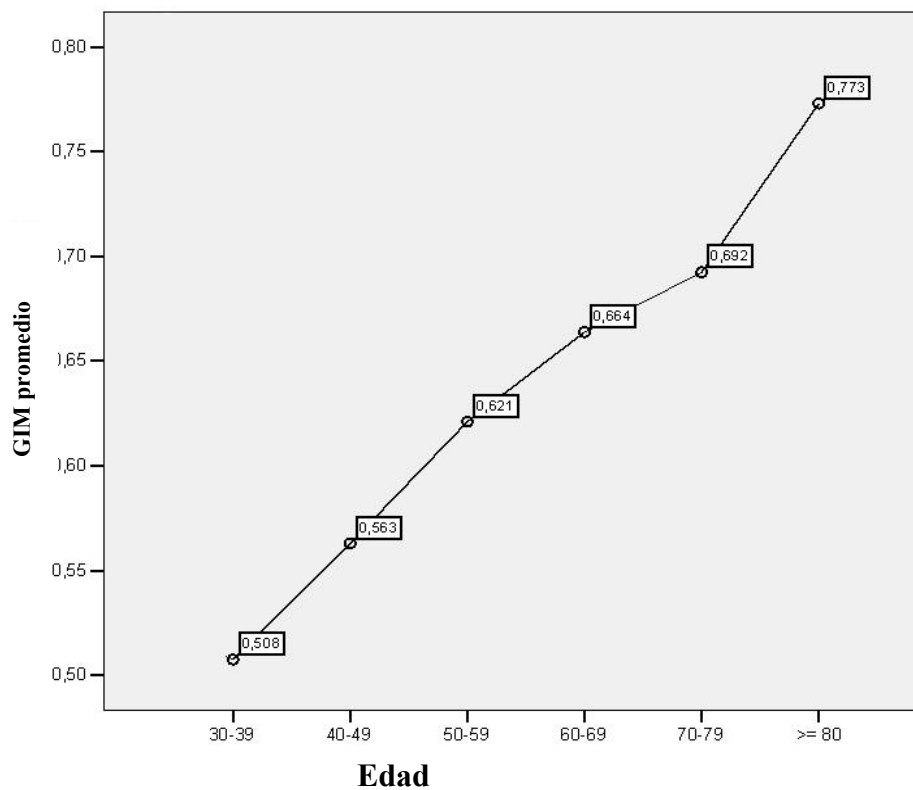


Figura 9. GIM en la población general por grupos de edad

Al analizar cómo se comporta el GIM en los distintos grupos de edad dentro de cada grupo de RCV, hemos encontrado que conforme aumenta la edad el GIM aumenta progresivamente (Tabla 12 y Figuras de 10 a 12).

Tabla 12. Cifras de GIM por grupos edad según la estratificación cardiovascular.

Grupos de edad	Media GIM RCV bajo	Media GIM RCV medio	Media GIM RCV alto
30-39	0,50774 n=31	----	0,50600 n=5
40-49	0,57375 n=32	0,51600 n=10	0,59125 n=8
50-59	0,57643 n=28	0,64233 n=43	0,63565 n=23
60-69	0,67615 n=13	0,65614 n=101	0,67441 n=59
70-79	0,58000 n=2	0,68754 n=63	0,72053 n=19
80-89	----	0,78400 n=10	0,73667 n=3
Total	106	227	117

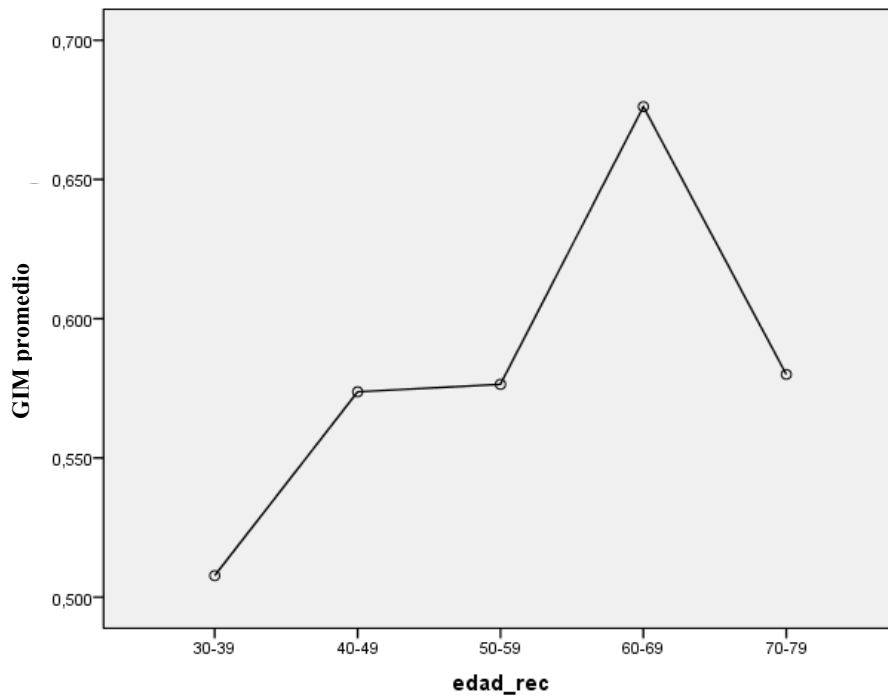


Figura 10. GIM en la población de RCV bajo respecto a la edad

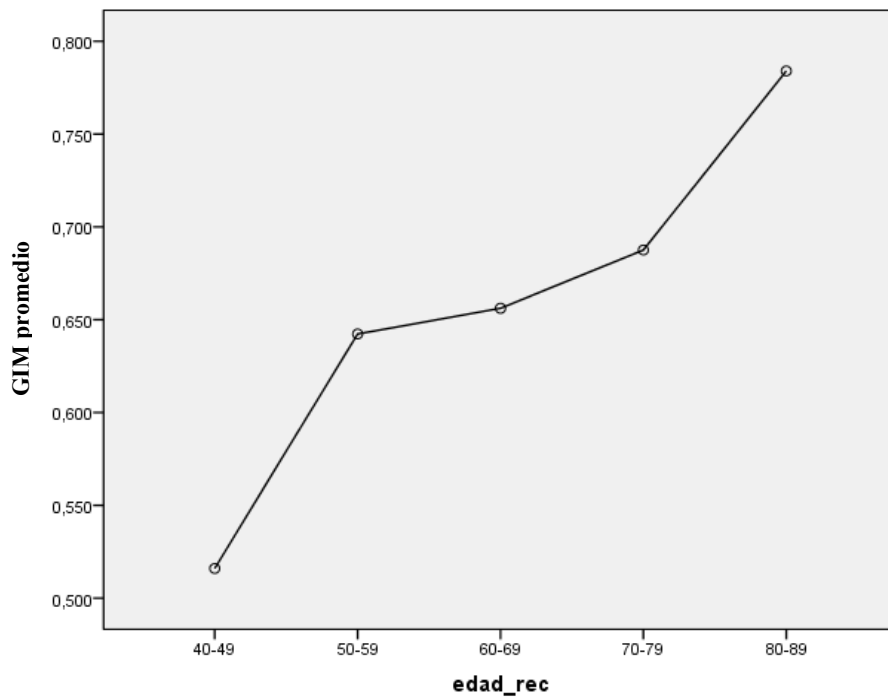


Figura 11. GIM en la población de RCV medio respecto a la edad

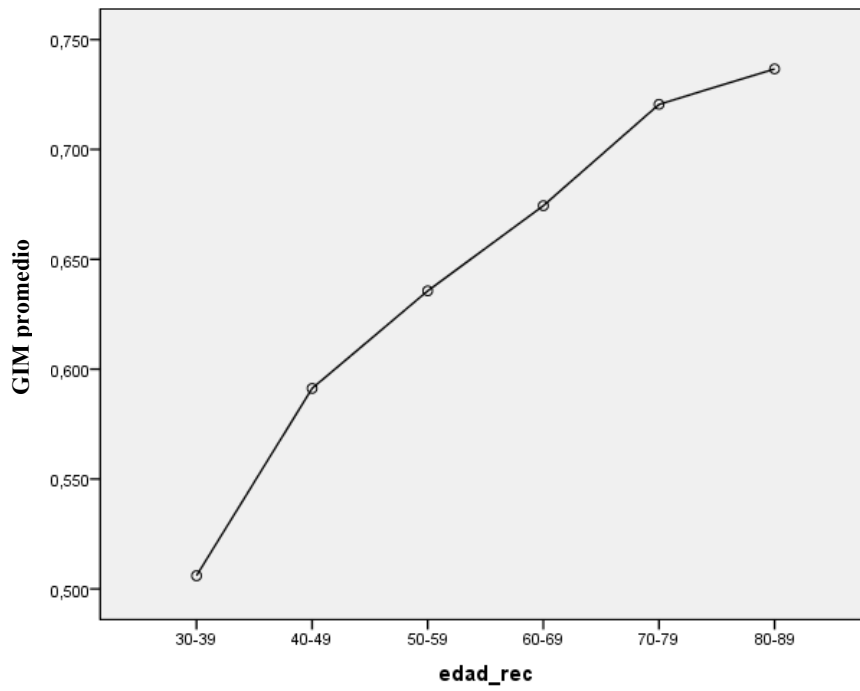


Figura 12. GIM en la población de RCV alto respecto a la edad

Placas de aterosclerosis

Del total de los ecodoppler carotídeos realizados ($n = 467$), en un 13% de ellos se apreció la presencia de placa aterosclerótica. El mayor porcentaje de individuos con placas de aterosclerosis se encontró en los grupos de RCV medio y alto. En el grupo donde hubo menor porcentaje de individuos con placas de aterosclerosis fue en el grupo de RCV bajo (tabla 13). Esta diferencia es estadísticamente significativa.

Tabla 13. Presencia de placa según RCV

PRESENCIA DE PLACA SEGÚN RCV	Total pacientes	Sin placa	Con placa
RCV bajo	113	97% (n=110)	3% (n=3)
RCV medio	229	84% (n=192)	16% (n=37)
RCV alto	124	85% (n=105)	15% (n=19)

GIM y la estratificación cardiovascular

Entre la muestra de 467 participantes, a quienes se les realizó un eco-doppler carotídeo, se seleccionó a 320 entre los individuos con RCV bajo o medio. Utilizando el GIM de la población francesa como referencia, aquellos con GIM igual o superior al percentil 75 fueron reestratificados en RCV alto (tabla 14).

Tabla 14. Distribución del GIM respecto a los valores franceses

GIM	n=320
< P75	261 (81,6%)
≥ P75	59 (18,4%)

59 individuos obtuvieron un GIM igual o superior al percentil 75 de la población de referencia, siendo recalificados en RCV alto. 10 pertenecían al grupo de RCV bajo y 49 al grupo de RCV medio. El grupo en el que hubo mayor porcentaje de recalificación fue el grupo de RCV medio, con un 22,7%; mientras que el grupo de RCV bajo, fueron recalificados únicamente el 9,6%. (Tabla 15)

Tabla 15. Distribución de recalificación RCV. (n = 320)

SCORE		Nueva estratificación	
RCV bajo n = 104	bajo	94 (90,4%)	
	alto	10 (9,6%)	
RCV medio n = 216	medio	167 (77,3%)	
	alto	49 (22,7%)	

Al analizar cómo se distribuye la recalificación en relación con la edad, se observa una tendencia lineal estadísticamente significativa ($p < 0,005$). Así, la reclasificación de los individuos incrementó progresivamente conforme aumentaba la edad, especialmente por encima de los 50 años. Tabla 16 y Figura 10.

Tabla 16. Recalificación a RCV alto por grupos de edad.

Edad	Número de individuos recalificados	Porcentaje
30-39 (n=31)	1	3.2%
40-49 (n=42)	4	9.5%
50-59 (n=67)	15	22.3%
60-69 (n= 109)	22	20.2%
70-79 (n= 60)	14	23.3 %
>80 (n= 9)	3	33.3%

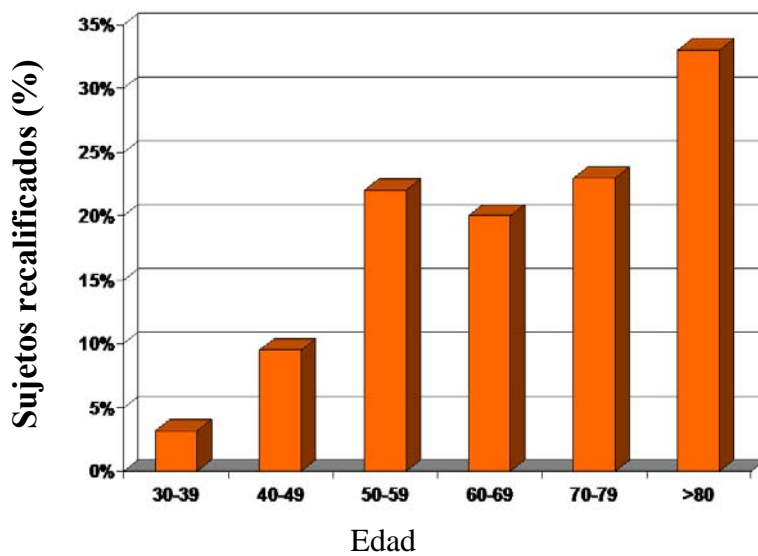


Figura 13. Recalificación a RCV alto por grupos de edad.

Al comparar la presencia de placas de aterosclerosis entre los individuos que no se recalificaron y aquellos que sí se recalificaron, encontramos más placas de aterosclerosis entre los individuos recalificados 27,3% (n = 9) frente a los 9,2% (n=26) de los individuos no recalificados (p = 0,002).

Al comprar los FRCV de los dos grupos una vez realizado la recalificación, recalificados y no recalificados. Se halló asociación entre la reclasificación y FRCV como la edad, HTA y TAS. Tabla 17.

Tabla 17. Características de los grupos según la reclasificación del RCV. Grupo 1: sujetos no reclasificados a RCV alto por GIM; Grupo 2: sujetos recalificados a RCV alto por GIM

	Grupo 1 (n= 261)	Grupo 2 (n=59)	p
Varón	138 (52.9%)	33 (55.9)	n.s.
Edad (años)	57.9 ± 12.9	63.5 ± 10.4	0.002
altura (cm)	164.7 ± 9.0	164.8 ± 9.8	n.s.
Peso (kg)	71.9 ± 12.3	74.1 ± 12.7	n.s.
Tabaco	40 (15.3%)	11 (18.6%)	n.s.
HTA	49 (18.8%)	24 (40.7%)	<0.001
Dislipemia	65 (24.9%)	20 (33.9)	n.s.
Colesterol > 200	80 (30.7%)	17 (28.8%)	n.s.
TAS (mmHg)	139.8 ± 20.4	145.6 ± 23.0	0.05
TAD (mmHg)	80.4 ± 11.2	81.4 ± 15.8	n.s.
Colesterol (mg/dl)	198.5 ± 42.7	205.8 ± 47.8	n.s.

TA alta: TAS>140 mmHg y/o TAD>90 mmHg.

DISCUSIÓN

GIM y FRCV

La determinación del GIM es la prueba de elección para la detección de la aterosclerosis subclínica debido a que es una prueba no invasiva, fiable, reproducible y de bajo coste. Nos permite estratificar es RCV más allá de los FRCV convencionales^{79,114-117}.

En este estudio se ha clasificado a los individuos según el RCV SCORE y se ha valorado la relación del GIM con los FRCV. Al comparar los valores del GIM con los obtenidos por estudios realizados en España encontramos resultados similares¹¹⁸⁻¹²⁰. También, los resultados del GIM son similares a los de la población francesa^{112,121,122} y griega¹²³. Sin embargo el GIM fue inferior al hallado en Asia, África/Oriente Medio y Suramérica¹²⁴, Estados Unidos^{95,105,125}, países nórdicos^{126,127}, centro Europa^{128,129} y Reino Unido¹³⁰.

La determinación del GIM permite detectar cambios estructurales tempranos en la pared vascular⁷⁵⁻⁷⁷ y medir la aterosclerosis en individuos asintomáticos⁷⁸. Con la edad, el GIM aumenta y este incremento está influenciado por los FRCV⁸⁰⁻⁸².

En los resultados, GIM se correlaciona con el RCV. Los valores de GIM más elevados se encuentran en los grupos de RCV medio y alto. Además existe una asociación directa entre los valores aumentados del GIM y la edad, la presencia de HTA, DM y las cifras de TAS.

Al comparar estos resultados con los descritos por trabajos similares en la literatura científica, encontramos asociaciones similares.

Touboul et al en el estudio PARC¹¹² en Francia sobre una población de 6416 individuos, encontró que el GIM aumenta a medida que aumenta la estratificación del RCV según Framingham, encontrando también incrementos del GIM con la edad, TAS, colesterol total, tabaquismo y la HTA. Ferriers et al¹²² también en Francia sobre una población de alrededor de 1000 sujetos de mediana edad sin enfermedad cardiovascular encontró que el GIM se relaciona con la edad, tabaquismo, TAS, el colesterol y el alcohol.

En Grecia Stamatelopoulos et al¹²³ determinó el GIM en 81 individuos asintomáticos, observando ascenso de los valores de GIM según aumentaba la estratificación cardiovascular según Framingham.

Salonen et al ¹²⁶en Finlandia sobre una población de 1224 relacionó los valores incrementados del GIM con TAS, tabaquismo y el colesterol LDL.

En España Soriano et al¹²⁰ en España realizó un estudio relacionando los FRCV y el GIM. 80 individuos con una edad media de 41 años participaron en el estudio. No presentaban enfermedad cardiovascular y las características poblaciones fueron similares a las del estudio. El GIM incrementó con el número de FRCV, encontrándose mayores valores del GIM en el grupo con más FRCV. También en España, Campuzano et al¹¹⁸ realizó un estudio sobre 52 individuos sin enfermedad cardiovascular y se les clasificó según la presencia o no de FRCV. Al comparar los valores del GIM en individuos con

FRCV con los obtenidos en aquellos individuos sin FRCV, se encontraron valores de GIM más elevados en el grupo con FRCV.

La manera de determinar de qué forma influirán en el futuro los FRCV sobre el individuo se realiza a través de las funciones de riesgo cardiovascular. Estiman la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular de origen aterotrombótico en un plazo definido, habitualmente 10 años. Las dos más importantes en el momento actual son la función Framingham y la función de SCORE. Hay autores que han estimado que el 40% de la población adulta norteamericana y casi un tercio de nuestra población la constituyen individuos con un RCV intermedio en los que el control de sus FRCV está basado en el estilo de vida²¹. En alguno de ellos, ya existe aterosclerosis subclínica⁵⁹. Como se ha descrito anteriormente, el GIM se correlaciona tanto con los FRCV como con las funciones de riesgo cardiovascular y por tanto supondría un complemento a las funciones de riesgo cardiovascular.

Las recomendaciones para la determinación del GIM vienen determinadas por los consensos internacionales, the Mannheim Carotid IMT Consensus¹¹³ y the ASE Consensus Statement⁸⁸ en los que se recomienda la determinación del GIM en individuos con un RCV intermedio y en aquellos individuos con alguna de las siguientes circunstancias: (1) historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura en familiares de primer grado; (2) menores de 60 años con alteraciones severas de un solo FRCV los cuales no serían candidatos a tratamiento farmacológico; (3) mujeres menores de 60 años con al menos dos FRCV; y (4) en todos los estudios epidemiológicos y de intervención sobre

enfermedades vasculares en los que GIM mejore la caracterización la población investigada.

The ASE Consensus Statement también sugiere que el GIM puede ser útil en aquellos casos en los que la carga de aterosclerosis subclínica es dudosa o para evaluar el grado de agresividad farmacológica que se necesita en un individuo⁸⁸.

En cualquier caso, la determinación del GIM no se recomienda en individuos en los que el resultado no va a cambiar la estrategia terapéutica, como por ejemplo en aquellos individuos con enfermedad cardiovascular establecida⁹³.

Placas de aterosclerosis

Al analizar las placas de aterosclerosis, en el estudio un 13% de la población presentó placas de ateroma en la ecografía carotídea, siendo más frecuentes en los grupos de RCV medio y alto. Este porcentaje es inferior al encontrado por otros autores, sin embargo la distribución según el RCV coincide con otros trabajos. En el estudio PARC-AALA¹²⁴ se encontraron placas en el 25,5% de la población. En el estudio de Soriano et al¹²⁰ se encontraron placas en el 23,3% de los individuos, asociándose con el grupo en el que los individuos presentaban FRCV, además, a mayor número de FRCV mayor porcentaje de individuos con placas de ateroma. Juvent et al¹¹⁹ encontró placas de ateroma en el 27,6% de la población estudiada. Estos resultados son similares a los

encontrados en Francia, Japón e Italia e inferiores a los encontrados en individuos de mayor edad y con enfermedad coronaria^{127,131-135}.

Se ha establecido una relación entre el RCV o los FRCV y la presencia de placas de aterosclerosis, por lo que a medida que aumentan el número de FRCV o la estratificación de RCV en individuo, aumenta la probabilidad de encontrar placas de aterosclerosis en la ecografía carotídea. Diversos estudios han demostrado que la presencia de placas de aterosclerosis está asociado con valores de GIM aumentados y con la aparición de eventos cardiovasculares^{78,136-139}.

El cribado de enfermedad vascular carotídea está recomendado por las principales sociedades internacionales en pacientes con FRCV¹⁴⁰⁻¹⁴². La Sociedad Americana de Neuroimagen recomienda el cribado en pacientes con al menos 65 años y 3 o más FRCV. La Sociedad Americana de Cirugía Vasculare recomienda el cribado en pacientes con al menos 55 años de edad con FRCV o enfermedad vascular conocida¹⁴². La presencia de placas ateroscleróticas es un signo de daño aterosclerótico e implica un RCV aumentado.

Reestratificación

Para que la estratificación del RCV basada en el GIM sea de utilidad es necesario conocer los valores normales de cada población. Un valor de GIM

por encima del percentil 75 de la población de referencia se considera patológico⁸⁴⁻⁸⁸.

No se conocen en el momento actual los valores de referencia del GIM en la población española ni su utilidad para estratificar el RCV. Los estudios en España que determinan el GIM en la población sin enfermedad cardiovascular abarcan a un escaso número de individuos, no pudiendo así determinar los valores de referencia. Campuzano et al¹¹⁸ estimó el GIM en 52 sujetos, Juvent et al¹¹⁹ estimó el GIM de 250 individuos y Soriano et al¹²⁰ estimó el GIM de 80 individuos. Como se ha comentado anteriormente, el GIM de la población española es similar al de la población francesa^{112,121,122}, por lo que en el presente estudio se utiliza el GIM de referencia de la población francesa, donde se analizaron a 6416 individuos (PARC study)¹¹², como método de estratificación del RCV.

En los resultados, el 18% de 320 individuos presentaron un GIM igual o superior al percentil 75 de la población francesa y por tanto fueron considerados como individuos con aterosclerosis subclínica avanzada. Estos individuos de RCV bajo o medio según SCORE y aterosclerosis subclínica avanzada según el valor de GIM, fueron recalificados a RCV alto.

Se observa que la distribución de la recalificación aumenta progresivamente con la edad, especialmente a partir de los 50 años, y el mayor porcentaje de recalificación se encuentra en el grupo de SCORE de RCV medio.

En cuanto a las características de los recalificados, se observa que la recalificación está asociada con la edad, TAS, HTA y con la presencia de placas de aterosclerosis.

Al revisar la literatura existente se buscaron trabajos en los que el GIM fuese utilizado como apoyo a la estratificación del RCV en individuos asintomáticos y que no perteneciesen a grupos con RCV elevado según las funciones de RCV.

Stein et al¹⁰⁴ determinó el GIM en 82 individuos no DM y sin manifestaciones clínicas de aterosclerosis. De los individuos con un RCV intermedio, el 35,7% fueron recalificados a RCV alto según Framingham. La recalificación se asoció con las cifras de colesterol, TAS y tabaquismo.

Wyman et al¹⁰⁵ estimó el GIM en 327 individuos no DM y sin enfermedad aterosclerótica. El 41,6% de la población presentó un GIM patológico y en el 58% se detectaron placas de aterosclerosis. El GIM patológico, se asoció con la edad, el sexo varón y con la presencia de placas de aterosclerosis. En este estudio se observa un porcentaje alto de individuos con un GIM patológico, pudiéndose explicar este hecho a que no dividió a la población según RCV y por tanto no se excluyeron a individuos asintomáticos con RCV elevado.

Bard et al⁷⁸ sobre una muestra de 200 individuos escogió a aquellos con un RCV intermedio según Framingham (95), y analizó el GIM. El 22% de la muestra fue reestratificada el RCV alto según el GIM.

Baldassarre et al⁸⁶ realizó un estudio sobre 1969 individuos con diagnóstico de dislipemia, en el que determinó el GIM. Escogió a 242 individuos con RCV bajo o intermedio según Framingham y a otro grupo de 44 individuos con RCV alto según Framingham y los siguió durante 5 años. Como resultados obtuvo que aquellos individuos con un RCV intermedio y GIM patológico presentaron un RCV equiparable a aquellos con un RCV alto. En este estudio hay que resaltar que se realizó sobre población dislipémica y no sobre población general, aunque sí se escogió a individuos de RCV bajo o medio.

Grewal et al¹⁰⁶ dirigió un estudio donde se escogieron a 752 individuos con RCV bajo según Framingham, 23% de la población presentaba un GIM patológico, estando asociado a la TAS, el sexo femenino y a la apolipoproteína B. Sorprende en este estudio la asociación del sexo femenino con el GIM patológico. Para explicar esto hay que tener en cuenta que en este trabajo había más del doble de mujeres que de hombres y por otra parte, según la función de RCV de Framingham, la mayoría de mujeres jóvenes y de mediana edad son clasificadas en RCV bajo.

Lester et al¹¹⁰ estudio el GIM a 86 individuos con un RCV bajo según Framingham. Encontró un GIM patológico en el 13 % de la población.

Juvent et al¹⁰⁸ en España, determinó el GIM y las placas de aterosclerosis en 409 individuos dislipémicos y comparó los resultados con los obtenidos en 250 individuos normolipémicos. De los 409 individuos dislipémicos, 367 fueron clasificados según Framingham en RCV bajo o medio, de estos, 193 (52,5%) presentaron una recalificación del RCV. En este estudio también sorprende el

alto porcentaje de recalificación, esto se debe a que la recalificaron aquellos individuos con un GIM patológico o aquellos con presencia de placas de aterosclerosis. Al igual que en el estudio de Baldassarre et al⁸⁶, se realizó sobre población dislipémica asintomática, pero al igual que el resto de estudios, viene a demostrar la utilidad de GIM en la estratificación del RCV.

En el estudio, al igual que en el resto de estudios, se observa una discordancia entre el RCV calculado según las funciones de RCV y la estratificación del RCV al incluir el GIM. Las razones para esta discordancia se fundamentan en que las funciones de RCV no incluyen a todos los factores involucrados en la aterosclerosis. El RCV individual depende de la genética y de los factores ambientales. Al estimar el GIM, se observa las consecuencias de todos los factores involucrados en la aterogénesis, los incluidos en las funciones de RCV y los no incluidos, como por ejemplo la homocisteinemia, los triglicéridos o la herencia familiar, e incluso los que todavía no conocemos^{143,144}.

La inclusión del GIM en la estratificación del RCV puede ayudar en la identificación de individuos asintomáticos con un RCV alto no detectados por las funciones de RCV actuales, y así poder plantear unas estrategias de prevención cardiovascular más adecuadas.

Limitaciones

Como limitación al estudio, se han identificado desventajas en relación a la medición del GIM debido a que se requiere un alto nivel de experiencia técnica

para una cuantificación precisa. En particular, esta es necesaria cuando las medidas se utilizan en estudios multicéntricos, dado que la precisión de los estudios depende de las mediciones de diferencias extremadamente pequeñas en el grosor, y a una incompleta estandarización de los equipos, con varios dispositivos y frecuencias empleadas en diferentes centros.

Por otra parte, la ausencia de valores de referencia del GIM de la población española es una limitación que nos aleja de la realidad española, aunque la literatura estime que los valores del GIM franceses son similares a los españoles. Si se hubiesen tenido los valores de referencia del GIM españoles, considero que la utilidad del estudio hubiese sido superior.

El estudio es de diseño transversal y en la actualidad son necesarios estudios longitudinales que prueben algoritmos de estratificación del riesgo cardiovascular en los que estén incluidos los valores del grosor intimo-medial carotídeo. Hace falta comprobar que una vez recalificados los individuos y puestas en marcha estrategias de prevención más agresivas, los eventos cardiovasculares disminuyen. De igual forma hacen falta estudios de coste-efectividad para valorar la viabilidad de estas intervenciones.

Considero que para realizar estudios adecuados sobre la población española, es necesario estimar los valores normales y a partir de ese punto diseñar estudios longitudinales integrando el grosor intimo-medial carotídeo en la estimación del riesgo cardiovascular.

CONCLUSIONES

1. Los resultados de este estudio muestran un aumento en la incidencia de grosor intimo-medial carotídeo patológico y de presencia de placas ateroscleróticas a medida que aumenta la estratificación del riesgo cardiovascular. Existe una asociación directa entre un grosor intimo-medial carotídeo aumentado y la edad, la presencia de hipertensión arterial en tratamiento, diabetes y las cifras obtenidas de tensión arterial sistólica.
2. No se encontró asociación entre la presencia de un grosor intimo-medial carotídeo aumentado y el género, el tabaquismo, la hipercolesterolemia o las cifras obtenidas de tensión arterial diastólica al momento del estudio.
3. En la población española, al introducir el grosor intimo-medial carotídeo en el algoritmo de estratificación del riesgo cardiovascular, la clasificación SCORE del riesgo cardiovascular se modifica, siendo mayor la modificación en el grupo de riesgo cardiovascular intermedio.
4. Existe una asociación entre la recalificación del riesgo cardiovascular y la edad, las cifras obtenidas de tensión arterial sistólica, la presencia de hipertensión arterial en tratamiento y la presencia de placas de aterosclerosis.
5. Se ha demostrado la utilidad de la ultrasonografía, mediante la determinación del grosor intimo-medial carotídeo, como método para el diagnóstico de pacientes asintomáticos con factores de riesgo de

enfermedad arteriosclerótica, que permite adelantar la posibilidad de identificar a sujetos asintomáticos en riesgo de presentar un episodio cardiovascular futuro.

6. La realización del grosor intimo-medial carotídeo como método para la estratificación del riesgo cardiovascular estaría indicada en aquellos individuos asintomáticos, preferentemente con un riesgo cardiovascular intermedio según SCORE, en los que el grosor intimo-medial carotídeo ofrezca la posibilidad de cambiar la estrategia de abordaje de los factores de riesgo cardiovasculares.

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURAS

Figura 1. Anatomía Vasular.....	9
Figura 2. Historia natural de la placa de ateroma.....	10
Figura 3. Cálculo de RCV SCORE para poblaciones de bajo riesgo.....	17
Figura 4. Estudios incluidos en metanálisis Lorenz et al.....	22
Figura 5. Estudios incluidos en metanálisis Roman et al.....	23
Figura 6. Esquema de árbol carotideo para definición de placas y medida del GIM de acuerdo con el Consenso de Mannheim.....	32
Figura 7. Corte longitudinal de la arteria carótida común con bifurcación y carótidas interna y externa.....	33
Figura 8. Corte transversal de arteria carótida común mostrando el GIM: distancia existente entre la interfaz luz carotídea-intima y la interfaz media- adventicia de la pared distal.....	33
Figura 9. GIM en la población general por grupos de edad.....	45
Figura 10. GIM en la población de RCV bajo respecto a la edad.....	47
Figura 11. GIM en la población de RCV medio respecto a la edad.....	47
Figura 12. GIM en la población de RCV alto respecto a la edad.....	48
Figura 13. Recalificación a RCV por grupos de edad.....	51

ÍNDICE DE TABLAS

TABLAS

Tabla 1. Objetivos de prevención en la Enfermedad Cardiovascular.....	18
Tabla 2. Características generales de la población de estudio.....	38
Tabla 3. Distribución de riesgo cardiovascular.....	39
Tabla 4. Características poblacionales cualitativas según RCV.....	40
Tabla 5. Características poblacionales cuantitativas según RCV.....	40
Tabla 6. Pacientes sometidos a medición del GIM.....	41
Tabla 7. Valores de GIM medio por clasificación de RCV.....	42
Tabla 8. Diferencias de valores de GIM medio entre los grupos de RCV.....	42
Tabla 9. Análisis bivariado. FRCV y GIM I.....	43
Tabla 10. Tabla. Análisis bivariado. FRCV y GIM II.....	44
Tabla 11. Cifras de GIM en la población general por grupos edad.....	44
Tabla 12. Cifras de GIM por grupos edad según la estratificación cardiovascular.....	46
Tabla 13. Presencia de placa según RCV.....	49
Tabla 14. Distribución del GIM respecto a los valores franceses.....	49
Tabla 15. Distribución de recalificación RCV.....	50
Tabla 16. Recalificación a RCV alto por grupos de edad.....	51
Tabla 17. Características de los grupos según la reclasificación del RCV.....	52

BIBLIOGRAFÍA

1. Viles-González JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J*. 2004;25:1197-207.
2. Insull W Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med*. 2009;122 Suppl 1: S3-14.
3. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP 3rd, Herderick EE, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*. 1999;281:727-35.
4. Chamorro A. Role of inflammation in stroke and atherothrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17 Suppl 3:S1-5.
5. Sambola A, Fuster V, Badimon JJ. Papel de los factores de riesgo en la trombogenicidad sanguínea y los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1001-109.
6. Alegría E, Velasco A, Azcárate P. Avances en la cardiopatía isquémica aguda y crónica. *Rev Med Univ Navarra*. 2005 49: 16-30
7. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1262-75.
8. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW, et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:940-49.

9. Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. *Eur Heart J*. 2004;25:1077-82.
10. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patients. A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108:1772-8.
11. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
12. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007;28:1462-536.
13. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Magelkerke NJD, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the World. *N Engl J Med*. 2000;342:1-8.
14. O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:299-310.
15. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Agespecific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S12-54.

17. Fox C, Coady S, Sorlie P, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Jr. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*. 2004;292:2495-9.
18. Barzilay JI, Spiekerman CF, Wahl PW, Kuller LH, Cushman M, Furberg CD, et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet*. 1999;354:622-5.
19. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang K-Y, et al. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1993;328:313-8.
20. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA*. 1987;257:2176-80.
21. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
22. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease. *BMJ*. 1994;308:367-72.
23. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease: the Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. *Circulation*. 1977;55:767-72.
24. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med*. 1977;2:707-14.

25. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79:8-15.
26. Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, Heslin AS, Kahn HA. Cigarette smoking and coronary heart disease: combined experience of the Albany and Framingham studies. *N Engl J Med*. 1962;266:796-801.
27. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations in male British doctors. *BMJ*. 1994;309:901-11.
28. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. *Obes Res*. 1998;6 Suppl 2:S51-209.
29. Walton C, Lees B, Crook D, Worthington M, Goldsland IF, Stevenson JC. Body fat distribution, rather than overall adiposity, influences serum lipids and lipoproteins in healthy men independently of age. *Am J Med*. 1995;99:459-64.
30. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366:1640-9.
31. Alegría Ezquerro E, Castellano Vázquez JM, Alegría Barrero A. Obesity, metabolic syndrome and diabetes: cardiovascular implications and therapy. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:752-64.
32. Haffner S, Taegtmeyer H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation*. 2003;108:1541-5.

33. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004;109:551-6.
34. Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, Sniderman A, Marcil M, Varga S. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerosis risk profile and coronary artery disease angiographic severity. *Am J Cardiol*. 2004;93:159-64.
35. Cuarto Grupo de Trabajo Conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica. Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular: versión resumida. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:82.e1-82.e49.
36. Myers R, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1990;120:963-9.
37. Hawe E, Talmud PJ, Miller GJ, Humphries SE. Family history is a coronary heart disease risk factor in the Second Northwick Park Heart Study. *Ann Hum Genet*. 2003;67:97-106.
38. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998;338:1042-50.
39. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, Selhub J, D'Agostino RB, Wolf PA, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and

- cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med.* 1999;159:1077-80.
40. Ridker PM, Shih J, Cook TJ, Clearfield M, Downs JR, Pradhan AD. et al. For the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) Investigators. Plasma homocysteine concentration, statin therapy, and the risk of first acute coronary events. *Circulation.* 2002;105:1776-9.
41. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PJ, Selhub J, D'Agostino RB et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1999;131:352-5.
42. Ford ES, Smith SJ, Stroup DF, Steinberg KK, Mueller PW, Thacker SB. Homocysteine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. *Int J Epidemiol.* 2002;31:59-70.
43. Iso H, Moriyama Y, Sato S, Kitamura A, Tanigawa T, Yamagishi K, et al. Serum Total Homocysteine Concentrations and Risk of Stroke and Its Subtypes in Japanese. *Circulation.* 2004;109:2766-72.
44. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2002;288:2015-22.
45. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ.* 2002; 325:1202-8.
46. Anderson KM, Odell PM, Wilson P, Kannel WF. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J.* 1990;121:293-8.

47. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
48. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and the European Society of Hypertension. *Atherosclerosis*. 1994;110:121-61.
49. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J*. 1998;19:1434-503.
50. Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany: results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J*. 2003;24:937-45.
51. Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Ruidavets JB, et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J*. 2003;24: 1903-11.
52. Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, Jorgensen T. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol*. 2002;31:817-22.
53. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of

- the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart*. 2000;84:238-44.
54. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
55. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas, J et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:634-8.
56. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
57. Pearson TA. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation*. 2002;105:886-92.
58. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. Part III. Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol*. 2006;98:2–15.
59. Greenland P, Smith SC, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation*. 2001;104:1863-7.
60. Smith Jr SC, Greenland P, Grundy SM. AHA conference proceedings. Prevention conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patients for primary prevention: executive summary. *Circulation*. 2000;101:111–6.

61. Olin JW, Kaufman JA, Bluemke DA, Bonow RO, Gerhard MD, Jaff MR, et al. Atherosclerotic vascular disease conference: Writing Group IV: imaging. *Circulation*. 2004;109:2626-33.
62. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL, et al. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med*. 2003;163:884-92.
63. Hiatt, WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*. 2001;344:1608-21.
64. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, Newman AB. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2006;113:388-93.
65. García Iglesias F, Lahoz C, Mostaza JM. Hipertensión. 2007;24:214-217.
66. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1:S1-75.
67. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001; 286:1317-24.
68. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV, et al. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ*. 1996; 313:1440-44.
69. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. *Circulation*. 2006;114:688-99.
70. Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, Nehler M, Harris K, Fowkes F. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1:S1-75.

71. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA*. 1993;270:465-69.
72. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PW . The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2003;163:1939.
73. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, Esler A, Schrier RW, Hiatt WR. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation*. 2003;107:753-56.
74. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis*. 1991;87:119-28.
75. Adams MR, Nakagomi A, Keech A, Robinson J, McCredie R, Bailey BP, et al. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation*. 1995;92:2127-34.
76. Amato M, Montorsi P, Ravani A, Oldani E, Galli S, Ravagnani PM, et al. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. *Eur Heart J*. 2007;28:2094-101.
77. Bae JH, Kim WS, Rihal CS, Lerman A. Individual measurement and significance of carotid intima, media, and intima-media thickness by B-mode ultrasonographic image processing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:2380-5.

78. Bard RL, Kalsi H, Rubenfire M, Wakefield T, Fex B, Rajagopalan S, et al. Effect of carotid atherosclerosis screening on risk stratification during primary cardiovascular disease prevention. *Am J Cardiol.* 2004;93:1030-2.
79. Greenland P, Abrams J, Aurigemma G, Bond M, Clark L, Criqui M, et al. AHA Conference Proceedings. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation.* 2000;101:e16-22.
80. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus GV, Veglia F, Ventura A, et al. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. PHYLLIS Study Group. *J Hypertens.* 2001;19:79–88.
81. Markus RA, Mack WJ, Azen SP, Hodis HN. Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:1000–4.
82. Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr., Haffner SM, Savage PJ, Rewers M. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care.* 1998;21:1812–8.
83. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation.* 1993;87(3 Suppl 2):S56-65.

84. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med*. 1999;22:149-57.
85. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke*. 2000;31:2426-30.
86. Baldassarre D, Amato M, Pustina L, Castelnuovo S, Sanvito S, Gerosa L, et al. Measurement of carotid artery intima-media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2007;191:403-8.
87. American Heart Association (AHA). Heart Disease and Stroke Statistics — 2007 Update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2007. ©2007, American Heart Association.
88. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. ASE Consensus Statement. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiography*. 2008;21:93–111.
89. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 suppl 1):S33-38.
90. Bots ML, Witteman JC, Grobbee DE. Carotid intima-media wall thickness in elderly women with and without atherosclerosis of the abdominal aorta. *Atherosclerosis*. 1993;102:99-105.

91. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:1885-1891.
92. Vaudo G, Schillaci G, Evangelista F, Pasqualini L, Verdecchia P, Mannarino E. Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2000;13:324-331.
93. Sharma K, Blaha MJ, Blumenthal RS, Musunuru K. Clinical and research applications of carotid intima-media thickness. *Am J Cardiol.* 2009;103:1316-20.
94. Lisowska A, Musial WJ, Lisowski P, Knapp M, Malyszko J, Dobrzycki S. Intima-media thickness is a useful marker of the extent of coronary artery disease in patients with impaired renal function. *Atherosclerosis.* 2009;202: 470–475.
95. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340:14-22.
96. Touboul PJ, Labreuche J, Vicaud E, Amarenco P; GENIC Investigators. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke.* 2005;36:1741-5.
97. Heuten H, Goovaerts I, Ennekens G, Vrints C. Carotid artery intima-media thickness is associated with coronary artery disease. *Acta Cardiol.* 2008;63:309-13.

98. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 1991;11:1245–1249.
99. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 1998;128:262-9.
100. Akosah KO, McHugh VL, Barnhart SI, Mathiason MA, Schaper AM, Perlock PA. Pilot results of the Early Detection by Ultrasound of Carotid Artery Intima-Media Thickness Evaluation (EVALUATE) study. *Am J Hypertens.* 2007;20:1183-1188.
101. Akosah KO, McHugh VL, Barnhart SI, Schaper AM, Mathiason MA, Perlock PA, et al. Carotid ultrasound for risk clarification in young to middle-aged adults undergoing elective coronary angiography. *Am J Hypertens.* 2006;19:1256-1261.
102. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and metaanalysis. *Circulation.* 2007;115:459-467.
103. Roman M, Naqvi T, Gardin J, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology Vascular Medicine. 2006;11:201–211.
104. Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, Nelson-Worel J, McBride PE, Douglas PS. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clin Cardiol.* 2004;27:388-92.

105. Wyman RA, Fraizer MC, Keevil JG, Busse KL, Aeschlimann SE, Korcarz CE, et al. Ultrasound-detected carotid plaque as a screening tool for advanced subclinical atherosclerosis. *Am Heart J.* 2005;150:1081-5.
106. Grewal J, Anand S, Islam S, Lonn E; SHARE and SHARE-AP Investigators. Prevalence and predictors of subclinical atherosclerosis among asymptomatic "low risk" individuals in a multiethnic population *Atherosclerosis.* 2008;197:435-42.
107. Korcarz CE, DeCara JM, Hirsch AT, Mohler ER, Pogue B, Postley J, et al. Ultrasound detection of increased carotid intima-media thickness and carotid plaque in an office practice setting: does it affect physician behavior or patient motivation? *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:1156-62.
108. Junyent M, Zambón D, Gilabert R, Núñez I, Cofán M, Ros E. Carotid atherosclerosis and vascular age in the assessment of coronary heart disease risk beyond the Framingham Risk Score. *Atherosclerosis.* 2008;196:803-9.
109. Gepner AD, Keevil JG, Wyman RA, Korcarz CE, Aeschlimann SE, Busse KL, Stein JH. Use of carotid intima-media thickness and vascular age to modify cardiovascular risk prediction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19:1170-4.
110. Lester SJ, Eleid MF, Khandheria BK, Hurst RT. Carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score as indications of subclinical atherosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:229-33.

111. Gerber TC, Taylor AJ. Carotid intima-media thickness: can it close the "detection gap" for cardiovascular risk? *Mayo Clin Proc.* 2009;84:218-20.
112. Touboul PJ, Vicaut E, Labreuche J, Belliard JP, Cohen S, Kownator S, et al. Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: the Paroi Artérielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) study. *Atherosclerosis.* 2007;192:363-9.
113. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis.* 2007;23:75–80
114. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol.* 2002;90:18-21.
115. Bots ML, Grobbee DE. Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002;16:341-51.
116. Ros E, Zambón D, Gilabert R. Técnicas de diagnóstico de aterosclerosis preclínica y su utilización para mejorar la predicción del riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler.* 2002;14:187-97.
117. Kastelein JJP, De Groot E, Sakatsing R. Atherosclerosis measured by B-mode ultrasonography: effects of statin therapy on disease progression. *Am J Med.* 2004;116 Suppl 6:S31-6.
118. Campuzano R, Moya JL, García-Lledó A, Salido L, Guzmán G, Tomas JP, et al. Asociación de la disfunción endotelial y el grosor mediointimal carotídeo con los factores de riesgo coronario en pacientes sin evidencia clínica de aterosclerosis *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:546-54.

119. Junyent M, Gilabert R, Núñez I, Corbella E, Vela M, Zambón D, Ros E. Carotid ultrasound in the assessment of preclinical atherosclerosis. Distribution of intima-media thickness values and plaque frequency in a Spanish community cohort. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:770-4.
120. Soriano E, Balongo R, Sabaté J, López A. Relación entre el grosor íntima-media y los factores de riesgo cardiovascular en adultos menores de 60 años asintomáticos *Clin Invest Arterioscl*. 2005;17:153-8.
121. Zureik M, Touboul P-J, Bonithon-Kopp C, Courbon D, Berr C, Leroux C, et al. Cross-sectional and 4-year longitudinal associations between brachial pulse pressure and common carotid intima-media thickness in a general population. The EVA study. *Stroke*. 1999;30:550-5.
122. Ferrieres J, Elias A, Ruidavets JB, Cantet C, Bongard V, Fauvel J, et al. Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factors in a low-risk population. *J Hypertens*. 1999;17:743-8.
123. Stamatelopoulos KS, Kalpakos D, Protogerou AD, Papamichael CM, Ikonomidis I, Tsitsirikos M, et al. The combined effect of augmentation index and carotid intima-media thickness on cardiovascular risk in young and middle-aged men without cardiovascular disease. *J Hum Hypertens*. 2006;20:273-9.
124. Touboul PJ, Hernández-Hernández R, Küçükoğlu S, Woo KS, Vicaut E, Labreuche J, et al. Carotid artery intima media thickness, plaque and Framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: the PARC-AALA study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007;23:557-67.

125. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146:483-94.
126. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med.* 1991;229:225-31.
127. Zureik M, Touboul P-J, Bonithon-Kopp C, Courbon D, Berr C, Leroux C, et al. Cross-sectional and 4-year longitudinal associations between brachial pulse pressure and common carotid intima-media thickness in a general population. The EVA study. *Stroke.* 1999;30:550-5.
128. Allan P, Mowbray P, Lee A, Fowkes G. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke.* 1997;28:348-53.
129. Van der Meer I, Bots M, Hofman A, Iglesias del Sol A, Van der Kuip D, Witterman J. Predictive value of non-invasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction. The Rotterdam study. *Circulation.* 2004;109:1089-94.
130. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides A, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. The British Regional Heart Study. *Stroke.* 1999;30:841-50.

131. Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-Mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke*. 2001;32:830-5.
132. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, Di Chiara A, De Biasi F, Feruglio GA, et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke*. 1992;23:1705-11.
133. Fabris F, Zanicchi M, Bo M, Fonte G, Poli L, Bergoglio I, et al. Carotid plaque, aging, and risk factors. A study of 457 subjects. *Stroke*. 1994; 25:1133-40.
134. Zambón D, Gilabert R, Ros E, Casals E, Sanllehy C, Rodríguez C, et al. Aterosclerosis carotídea evaluada por ecografía bidimensional en pacientes con hipercolesterolemia primaria. *Med Clin (Barc)*. 1995;105:761-7.
135. Fernández Miranda C, Aranda JL, Paz M, Núñez V, Gómez González P, Díaz Rubio P, et al. Aterosclerosis subclínica de la arteria carótida en pacientes con enfermedad coronaria. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:441-5.
136. Stork S, van den Beld AW, von Schacky C, Angermann CE, Lamberts SW, Grobbee DE, et al. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study. *Circulation*. 2004;110:344 -8.
137. Hunt KJ, Sharrett AR, Chambless LE, Folsom AR, Evans GW, Heiss G. Acoustic shadowing on Bmode ultrasound of the carotid artery predicts CHD. *Ultrasound Med Biol*. 2001;27:357-65.

138. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid plaque area: A tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke*. 2002;33:2916-22.
139. Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, Fukushima H, Nakamura S, Koide S, et al. Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1177-84.
140. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:1583-633.
141. Qureshi AI, Alexandrov AV, Tegeler CH, Hobson RW 2nd, Baker JD, Hopkins LN; Multidisciplinary Practice Guidelines Committee of the American Society of Neuroimaging; Society of Vascular and Interventional Neurology. Highlights of the guidelines for screening of extracranial carotid artery disease: a statement for healthcare professionals from the Multidisciplinary Practice Guidelines Committee of the American Society of Neuroimaging; cosponsored by the Society of Vascular and Interventional Neurology. *J Endovasc Ther*. 2007;14:469-74.

142. Society for Vascular Surgery. SVS Position Statement on Vascular Screening. 2008. Consultado en www.vascularweb.org/patients/screenings/SVS_Position_Statement_on_Vascular_Screenings.html el 26 Mayo 2009.
143. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ESG, Kastelein JJP, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation*. 2004;109 (23 Suppl 1). S15-9.
144. Fox CS, Polak JF, Chazaro I, Cupples A, Wolf PA, D'Agostino RA, et al. Genetic and environmental contributions to atherosclerosis phenotypes in men and women. Heritability of carotid intima-media thickness in the Framingham Heart Study. *Stroke* 2003;34:397–401.