



**Universidad Nacional de La Plata**

**Facultad de Ciencias Médicas**

**Magíster de Ultrasonido en Cardiología**

# **TESIS.**

**Estratificación de Riesgo Cardiovascular mediante ultrasonido vascular en múltiples territorios arteriales en una población de bajo y moderado riesgo cardiovascular.**

**Autor: Dr. Sergio Meirelles.**

## AGRADECIMIENTOS.

A los Directores de la Maestría por el estímulo al aprendizaje y la superación.

Al Dr. Eduardo Escudero por la dirección de la tesis con el tiempo y esfuerzo que ello conlleva; por su dedicación a los talleres de tesis, germen del actual trabajo.

Al Dr. Sergio Cáceres por la ayuda y corrección de los aspectos generales y estadísticos.

# **INDICE.**

1) INTRODUCCION.

2) OBJETIVOS.

3) HIPOTESIS

4) MATERIALY METODOS:

- A) Criterios de inclusión.
- B) Criterios de exclusión.
- C) Población.
- D) Adquisición de Imágenes.
- E) Análisis Estadístico.

5) RESULTADOS.

6) DISCUSION.

7) CONCLUSIONES.

8) LIMITACIONES.

9) BIBLIOGRAFIA.

# 1) INTRODUCCION.

El Uruguay se encuentra en las etapas más avanzadas de la transición poblacional (envejecimiento poblacional) y epidemiológica (predominio de enfermedades crónicas y degenerativas), siendo las enfermedades crónicas no transmisibles la primera causa de morbi-mortalidad.

Dentro de ellas las Enfermedades del Aparato Circulatorio, teniendo como sustrato principal la Enfermedad Aterosclerótica (E.A.), constituyen el principal determinante de mortalidad en nuestra población, cuya tasa es de 256/100.000 habitantes (1). En el año 2005 (últimos datos publicados), al igual que venía sucediendo en años previos, la Enfermedad Cerebrovascular constituye la primera causa de muerte en Uruguay (1) con una tasa de mortalidad de 114/100.000 habitantes (2,3), la Cardiopatía Isquémica constituye la segunda causa con una tasa de 86/100.000 habitantes (2,3), y la Enfermedad Hipertensiva la tercera.

Esta realidad marca la necesidad imperiosa de implementar adecuadas estrategias de Prevención Cardiovascular.

Considerando que el primer evento cardiovascular puede ser fatal (25% de los Infartos Agudos de Miocardio debutan como Muerte Súbita) o dejar severas secuelas en aquellos que sobreviven, junto al hecho que en los sobrevivientes el haber presentado un evento cardiovascular marca una alta tasa de recurrencia es que “los eventos cardiovasculares (ECV) empiezan a ser considerados un fracaso médico más que la primera indicación para el tratamiento”(4), implicando el hecho de llegar demasiado tarde ya que desde este momento todas las medidas serán paliativas(5).

Es por ello que la aplicación de Prevención Primaria es prioritaria en esta patología.

La E.A. es una enfermedad generalizada de la pared arterial (6), que evoluciona de manera asintomática por mucho tiempo, presentándose esquemáticamente de dos formas (7): enfermedad crónica (angina estable, insuficiencia cardíaca, demencia vascular, arteriopatía crónica de miembros inferiores, etc.) o enfermedad aguda (infarto, angina inestable, infarto cerebral, oclusión arterial aguda, etc.).

Los determinantes de la aparición y progresión de la E.A. son los Factores de Riesgo Vasculares (edad, sexo, tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, obesidad, insuficiencia renal, síndrome metabólico), a los que se han agregado nuevos factores denominados Emergentes. (8)

La exposición a los factores de riesgo es muy frecuente, mayor al 80%, en las personas que presentan enfermedad coronaria, y explica alrededor del 75% de la incidencia de la misma (9). En pacientes que presentaron un primer Infarto Agudo de Miocardio (IAM) estos factores estuvieron presentes en el 90% (10).

La prevención primaria de la E.A. se centra en el control de estos factores, elementos asociados a la incidencia y mortalidad de la misma (6, 8, 11).

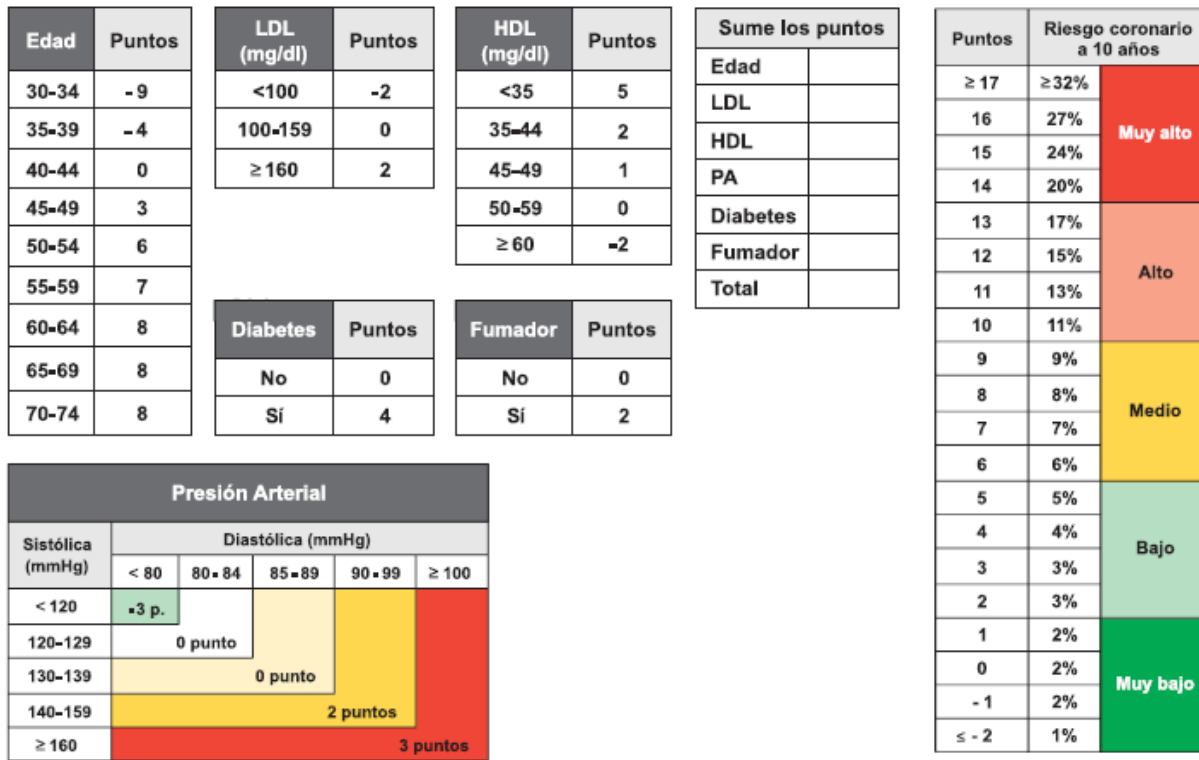
La mejor herramienta para establecer prioridades en prevención primaria cardiovascular es la estimación precisa del riesgo de desarrollarla, para lo cual las diferentes guías internacionales plantean el uso de Funciones o Ecuaciones de Riesgo como paso inicial en dicha evaluación (12, 13). En nuestro medio se plantea el uso de la Ecuación Score (14) o el Score de Riesgo de Framingham (SRF)(15); el uso de este último es el aconsejado recientemente por la Sociedad Uruguaya de Cardiología.

En las Figuras 1 y 2 se muestran las tablas del SRF y la forma de cálculo de riesgo diferenciada para hombres y mujeres, estimándose el riesgo de cardiopatía isquémica a 10 años.

Figura 1. Cálculo de riesgo cardiovascular en Hombres.

Edad	Puntos	LDL (mg/dl)	Puntos	HDL (mg/dl)	Puntos	Sume los puntos		Puntos	Riesgo coronario a 10 años	
30-34	-1	<100	-3	<35	2	Edad		≤14	≥ 56%	Muy alto
35-39	0	100-159	0	35-44	1	LDL		13	47%	
40-44	1	160-189	1	45-59	0	HDL		12	40%	
45-49	2	≥ 190	2	≥ 60	-1	PA		11	33%	Alto
50-54	3					Diabetes		10	27%	
55-59	4					Fumador		9	22%	
60-64	5	Diabetes	Puntos	Fumador	Puntos	Total		8	18%	Medio
65-69	6	No	0	No	0			7	14%	
70-74	7	Sí	2	Sí	2			6	11%	
Presión arterial										
Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)									
	<85	85-89	90-99	≥100						
<130	0 pt.									
130-139	1 punto									
140-159	2 puntos									
≥ 160	3 puntos									
								5	9%	Bajo
								4	7%	
								3	6%	
								2	4%	Muy bajo
								1	4%	
								0	3%	
								-1	2%	
								-2	2%	
								≤ 3	1%	

Figura 2. Cálculo de riesgo cardiovascular en Mujeres.



Una de las características de las funciones de riesgo es su escasa sensibilidad, ya que se trata de instrumentos diseñados para establecer riesgo a nivel poblacional como pruebas de cribado, por lo que su aplicación individual genera alto grado de incertidumbre (16), siendo la sensibilidad de la función original de Framingham entorno a 40% (17, 18). Como todas las tablas utilizadas deja fuera de la evaluación otros factores de riesgo reconocidos, como los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, síndrome metabólico, prediabetes, obesidad, cintura, entre otros; esta característica, junto a diferencias en las características poblacionales en la cual se aplica comparada con la población en la que fue realizada, explica el grado de incertidumbre (limitada precisión) que generan en su aplicación individual (10), teniendo baja sensibilidad y especificidad.

A su vez la mayor parte de los eventos cardiovasculares en una población suceden en personas no catalogables como de alto riesgo, aproximadamente el 70% suceden en poblaciones de bajo y particularmente moderado riesgo (7), marcando el valor predictivo bajo que tienen estas funciones de riesgo.

La discusión se encuentra entonces centrada en cómo aumentar nuestra capacidad de estratificar riesgo e identificar quienes presentarán enfermedad vascular en la población catalogada como de Bajo y Moderado Riesgo, que es la que a la postre terminará presentando la mayor parte de los eventos cardiovasculares.

Con este fin se han ido diseñando diferentes estrategias, basadas en mejorar la capacidad de predicción de las tablas (así aparece Framingham a 30 años), uso de marcadores biológicos (marcadores de inflamación como la proteína C reactiva ultrasensible, habiéndose elaborado el Reynold Risk Score al agregar la misma a factores de riesgo clásicos), y el agregado de información mediante técnicas de imagen, particularmente ultrasonido y tomografía coronaria.

Surge entonces el concepto actual de paciente vulnerable (19,20,21), en el que interaccionan diferentes aspectos pasible de dividirlos esquemáticamente para su mejor comprensión en tres: placa vulnerable (inestable), sangre vulnerable (tendencia a la trombosis), y miocardio vulnerable (eléctricamente inestable). De estos tres elementos la detección de placa es el más importante, en un encare de prevención poblacional, debido al gran número de eventos que permitiría predecir. (11,21)

Los métodos ecográficos dado su carácter no invasivo, sin irradiación, repetible, reproducible, y de demostrada eficacia en la evaluación del árbol vascular arterial periférico, con sus implicancias pronosticas analizadas previamente, están llamados a jugar un rol importante en este aspecto; estas características junto a la realidad mundial, y particularmente a nuestra realidad de amplia disponibilidad de los mismos, comparados con el escaso número de tomógrafos capaces de medir el score de calcio, los tornan en una herramienta de gran valor . En este sentido ya varias Guías de actuación clínica han comenzado a incluir la medición del Espesor Intima Media (EIM) y detección de placa en la evaluación individual de riesgo cardiovascular. (21, 25)

La detección de aumento del EIM y/o la presencia de placa implica reclasificar al paciente como de alto riesgo. (21,25)

En este marco es que la determinación del espesor intima media y la presencia de placas de ateroma en pacientes asintomáticos de Bajo y Moderado riesgo cardiovascular, calculado por Tablas de Riesgo, tiene un importante rol a jugar.

El EIM medido por ultrasonido corresponde al complejo histológico intima-media el cual comprende: células endoteliales, tejido conectivo, y músculo liso; su relevancia nace de ser el sitio donde se inicia el depósito de lípidos con posterior formación de placa (22). La validación de esta medida ecográfica como representativa verdaderamente de la unión de las capas arteriales intima y media ha sido realizada a través de su comparación en vivo y en autopsias donde se demuestra que la misma refleja directamente la medida que se realiza en el tejido de autopsias correspondiente a la sumatoria de las capas intima y media (23), siendo el EIM una medida directa del estado de la pared vascular.

EIM no es sinónimo de aterosclerosis subclínica, pero se relaciona con ella dado que las alteraciones celulares y moleculares que subyacen al engrosamiento intima-media se

hallan implicadas en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis; este sustrato fisiopatológico explica que el engrosamiento intima-media deba ser considerado como una enfermedad vascular subclínica, factor de riesgo y a su vez marcador de riesgo de desarrollo de Enfermedad Cardiovascular Clínica (25).

Para que el EIM pueda ser usado como un sucedáneo de enfermedad vascular, y por lo tanto poder ser usado en estratificación de riesgo, debe demostrarse su relación con los factores de riesgo y particularmente con el desarrollo de eventos cardiovasculares en la evolución.

La relación EIM y factores de riesgo ha sido puesta de manifiesto en numerosos estudios poblacionales prospectivos (26-30), demostrándose su íntima relación, y que la alteración de estos determina el aumento del EIM.

La asociación de EIM con enfermedad arterial vascular en otros territorios y determinación de eventos también está bien establecida (26, 31,32); en todos estos estudios se demuestra que el EIM se asocia con el riesgo de desarrollo de IAM, Ataque Cerebrovascular, Muerte Cardiovascular, o la combinación de ellos.

La medición del EIM adiciona información a los factores de riesgo cardiovascular sobre la probabilidad de presentar enfermedad coronaria angiográficamente significativa por su alta correlación con ella (31, 32, 34, 35,36).

A pesar de este gran cuerpo de evidencia basada en múltiples estudios hay discusión en cuanto a esta estrecha correlación entre el engrosamiento del EIM y enfermedad coronaria, evidencia contradictoria basada en estudios que correlacionaron el engrosamiento intima-media con enfermedad coronaria definiendo como tal aquella en la cual la angiografía coronaria mostraba estenosis luminal; sabido es hoy en día que el luminograma de la angiografía es un pobre reflejo del verdadero proceso aterosclerótico que sucede en la pared arterial, siendo la obstrucción una tardía manifestación de la misma. La estrecha relación entre engrosamiento del EIM y enfermedad coronaria queda una vez más demostrada a través de dos nuevos elementos: 1) estudios post mortem que demuestran alta correlación entre ambas, y 2) estudios recientes usando tecnología avanzada (IVUS) en los cuales se demuestra una alta correlación entre EIM Carotídeo y Aterosclerosis Coronaria no Obstructiva (estadios iniciales de la enfermedad) (37,38).

En este mismo sentido el aumento del EIM se encuentra íntimamente relacionado con el aumento de la incidencia de stroke, lo cual se mantiene aún de forma independiente de la presencia de FR CV y de placas (39,40).

Al igual que para el EIM la presencia de placa de ateroma, capaz de determinarse su presencia y características con los modernos equipos ecográficos de alta definición, ha



demostrado tener un alto valor predictivo de eventos (41, 42,43 44), similar o algo mayor a la determinación del EIM.

Conceptualmente la presencia de placas de ateroma implica una enfermedad aterosclerótica más evolucionada (45), por lo que su presencia es una etapa más tardía que la del engrosamiento intima media, y a diferencia de éste que varía según edad y sexo, la sola presencia de placa de ateroma es anormal y marcadora de riesgo cardiovascular aumentado (46).

A diferencia también que el engrosamiento del EIM las placas de ateroma a nivel carotídeo asientan en zonas de flujo turbulento, como son el bulbo y el inicio de la carótida interna.

Junto a esta característica cualitativa, presencia-no presencia, en los últimos años se han realizado numerosos esfuerzos por definir características de estas placas que implicasen mayor riesgo, y es así que se ha demostrado que la hipoecogenicidad de las placas (47,48), su superficie irregular (49), y su área y/o volumen se encuentran relacionados con mayor morbilidad coronaria (47,50).

A su vez a través de 20 estudios de intervención terapéutica más un metaanálisis de ellos (51) se demostró que la concentración de LDL colesterol se relaciona estrechamente con EIM, y que la detención de la progresión o incluso la regresión del engrosamiento del EIM se asocia con la reducción de riesgo de futuros eventos, aportando de esta manera otro eslabón más en esta cadena de evidencia entre EIM/Placa y predicción de eventos (52).

En este mismo sentido, aunque con menor número de estudios realizados, la determinación de EIM Femoral (EIM-F) y la presencia de placas en la misma se asocia con la presencia de factores de riesgo cardiovasculares, enfermedad arterial coronaria y cerebral, constituyendo otro territorio vascular útil de ser utilizado en la estratificación de riesgo (53-56).

El EIM-F se asocia fuertemente con la presencia y extensión de la enfermedad coronaria, a mayor EIM-F mayor número de vasos coronarios afectados (57); en pacientes con angina de pecho estable la presencia de aumento del EIM-F y la presencia de placas fueron predictores de eventos y revascularización (58).

Basados en esta amplia evidencia, y en la limitada eficacia en el paciente individual del uso de Tablas de Riesgo, es que numerosos reportes y guías clínicas (21,25, 59, 60,61,64,70) proponen la aplicación de la ecografía vascular carotídea como complemento en la estratificación de riesgo individual.

Dado que la arteriosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta simultáneamente a todas las arterias con diferente grado de progresión en cada sector, y por este carácter difuso el evaluar más de un territorio vascular creemos aumentará la posibilidad de

detectar la misma, junto a la evidencia analizada del valor del ultrasonido en términos de estratificación de riesgo en sectores arteriales individuales, es que planteamos la realización simultánea y complementaria de ecografía vascular en diferentes territorios arteriales como método de mejorar la evaluación de riesgo en el paciente individual.

## 2) OBJETIVOS.

Estudiar EIM y presencia de placas de ateroma mediante aplicación de ecodoppler en múltiples territorios arteriales (carótidas, tronco braquiocefálico, y femorales), en una población de bajo y moderado riesgo cardiovascular, clasificada como tal mediante el Score de Riesgo de Framingham.

Determinar la prevalencia de aterosclerosis subclínica en este grupo de población, lo cual conlleva reclasificar su riesgo.

## 3) HIPOTESIS.

La evaluación sistemática y simultánea de múltiples sectores arteriales permite una estratificación de riesgo más precisa que el uso del SRF asociado a la evaluación de un único sector (carotídeo) en la población de bajo y moderado riesgo cardiovascular.

## 4) MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio descriptivo transversal de una muestra de población consecutiva que concurrió a los consultorios de Cardiología de la Cooperativa Médica de Tacuarembó, entre diciembre de 2009 y diciembre de 2010.

### A) CRITERIOS DE INCLUSION.

Sujetos que concurren a consulta médica en consultorio clasificados como de bajo y mediano riesgo cardiovascular mediante SRF.

## B) CRITERIOS DE EXCLUSION.

1. Enfermedad cardiovascular previa (IAM, angina inestable, angina crónica estable, cirugía de revascularización miocárdica, angioplastia coronaria, evidencia de aterosclerosis en cualquier sector del árbol vascular mediante estudio de imagen previo, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, enfermedad de la aorta o cualquiera de sus ramas).
2. Antecedentes personales de diabetes mellitus.
3. Tratamiento hipolipemiante previo.

## C) POBLACION.

Se registraron los siguientes datos mediante realización de historia clínica: sexo, edad, peso (en kilogramos), talla, calculo de Índice de Masa Corporal (IMC), medición de cintura (en centímetros), antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, antecedentes personales patológicos (cardiovasculares, diabetes, tabaquismo), y tratamientos recibidos; del Laboratorio Clínico fueron evaluados mediante: glicemia, lipidograma (determinación de colesterol total, LDL, HDL, TGL), y creatininemia.

Se usaron las siguientes definiciones clínicas:

- 1) HTA. Presión Arterial mayor o igual a 140/90mmHg en dos tomas o prescripción de medicación antihipertensiva.
- 2) HTA controlada. Cinco determinaciones de PA en los últimos 15 días menores a 140/90.
- 3) Dislipemia. Colesterol Total mayor 200mg/dl, LDL mayor a 110mg/dl en hipertensos (18), TGL mayor a 150mg/dl. (6)
- 4) Prediabetes: a) Glicemia alterada de ayuno: glicemia en ayuno mayor a 1,00mg/dl y menor a 1,26mg/dl, b) Intolerancia a la Glucosa: glicemia a las 2 horas entre 1,40-2,00mg/dl en curva de tolerancia a la glucosa. (44)
- 5) Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica: padre o hermanos menores de 55 años, madre o hermanas menores a 65 años. (15)
- 6) En relación a la actividad física se clasificaron en dos grupos: a) Activos: 30 o más minutos diarios por lo menos tres veces por semana, b) No Activos: incluye Subactivos (menos de 30 minutos diarios tres veces por semana) y Sedentario (no realiza ninguna actividad física). (15)
- 6) Fumador: persona que ha fumado al menos un cigarrillo en los últimos seis meses. (15)

7) Ex Fumador: persona que habiendo sido fumador se ha mantenido en abstinencia al menos por los últimos seis meses. (15)

8) No Fumador: persona que nunca ha fumado, o fumó menos de 100 cigarrillos en toda su vida. (15)

Se calculó el riesgo cardiovascular aplicando el SRF, siendo ingresados al estudio los pacientes de Bajo y Moderado Riesgo.

#### D) EXAMEN ECOGRAFICO.

Se realizó ecodoppler arterial a nivel de carótida común (ACC), bulbo carotídeo, y carótida interna de forma bilateral, tronco braquiocefálico, femoral común y trípole femoral bilateral.

El paciente se colocó en decúbito dorsal y con leve hiperextensión del cuello para evaluación carotídea de acuerdo al consenso de Mannheim(63) y para evaluación del tronco braquiocefálico; en decúbito dorsal se evaluó el sector femoral.

Se determinó:

\*EIM con ecografos de alta resolución (General Electric Voluson 730 y Siemens Antares) y transductores lineales multifrecuencia.

El EIM se determinó a nivel de pared posterior de la ACC en su último centímetro previo al inicio de la zona del seno carotídeo, en diástole, acorde a las guías internacionales sobre su aplicación (25,63), realizándose un promedio de tres medidas como valor final; la medición se realizó de manera manual por un único ecografista experimentado. En caso de presencia de placa en el sector a considerar la misma será excluida de la medición del EIM.

\* Presencia de placas de ateroma. Se define placa como presencia de engrosamiento focal de la pared mayor al 50% comparado con la pared del vaso adyacente o engrosamiento focal de intima-media que protruye en la luz mayor a 1,5mm (14, 25,45, 63).

Nosotros hemos tomado como valor de corte de EIM 0,90 mm, valor definido por las Guías Europeas de HTA (64). El EIM es diferente en la población acorde a diversas variables, pero principalmente a sexo, edad, y presencia de HTA; debido a que no hay tablas normatizadas acorde a estas variables en nuestro país, así como para la mayoría de los países de nuestra región, hemos optado por un valor de corte alto, como el propuesto por la guía mencionada, sabiendo que perdemos sensibilidad pero ganamos especificidad diagnóstica.

## E) ANALISIS ESTADISTICO.

Las variables cualitativas se expresan en frecuencia y porcentaje, las cuantitativas en promedio y desvió estándar o mediana y rango.

Se utilizó test de chi cuadrado en análisis de variables cualitativas independientes y la t de Student en cuantitativas.

## 5) RESULTADOS.

### A) CARACTERISTICAS POBLACIONALES.

Entre diciembre 2009 y diciembre 2010 se incorporaron un total de 161 pacientes, con una edad promedio de 61 años ( $\pm 9,6$ ), y cuyas características se muestran en la Tabla 1.

En la Tabla 2 se exponen los valores registrados al examen físico y resultados de exámenes de laboratorio.

Tabla 1. Características de la población estudiada.

	Número.	Porcentaje.
Hombres	76	47,2%
HTA	148	91,9%
SM	96	59,6%
Tabaquismo/ex fumadores	40	24,9%
AF de CI	45	28%
Sedentarismo	101	62,7%
Dislipemia	120	74%
Intolerancia a la Glucosa	36	22,4%

HTA: hipertensión arterial. SM: síndrome metabólico. AF de CI: antecedentes familiares de cardiopatía isquémica.

Tabla 2. Datos del examen físico y de Laboratorio.

<b>VARIABLE</b>	<b>MEDIA</b>	<b>D.S.</b>
CINTURA (cm)	98	12,8
PA SISTOLICA(mmHg)	131	17,4
COLESTEROL (mg/dl)	217	36
TRIGLICERIDOS (mg/dl).	170	76
HDL	46	9,6
LDL	134	32
CREATININEMIA (mg/dl).	1,06	0,22
CLEARENCE (ml/minuto).	70	17,4

## B) HALLAZGOS ECOGRAFICOS. SECTOR CAROTIDEO.

De acuerdo a la definición tomada, siguiendo el Consenso Europeo de HTA (64), se dividió a la población en dos grupos según la medida del EIM fuera mayor/igual a 0,90 mm o menor a 0,90 mm, debiendo reclasificarse la población con valores mayor/igual a 0,90mm a alto riesgo de ECV; la sola presencia de placa define al individuo como de Alto Riesgo vascular. Los resultados se exponen en la Figura 3.

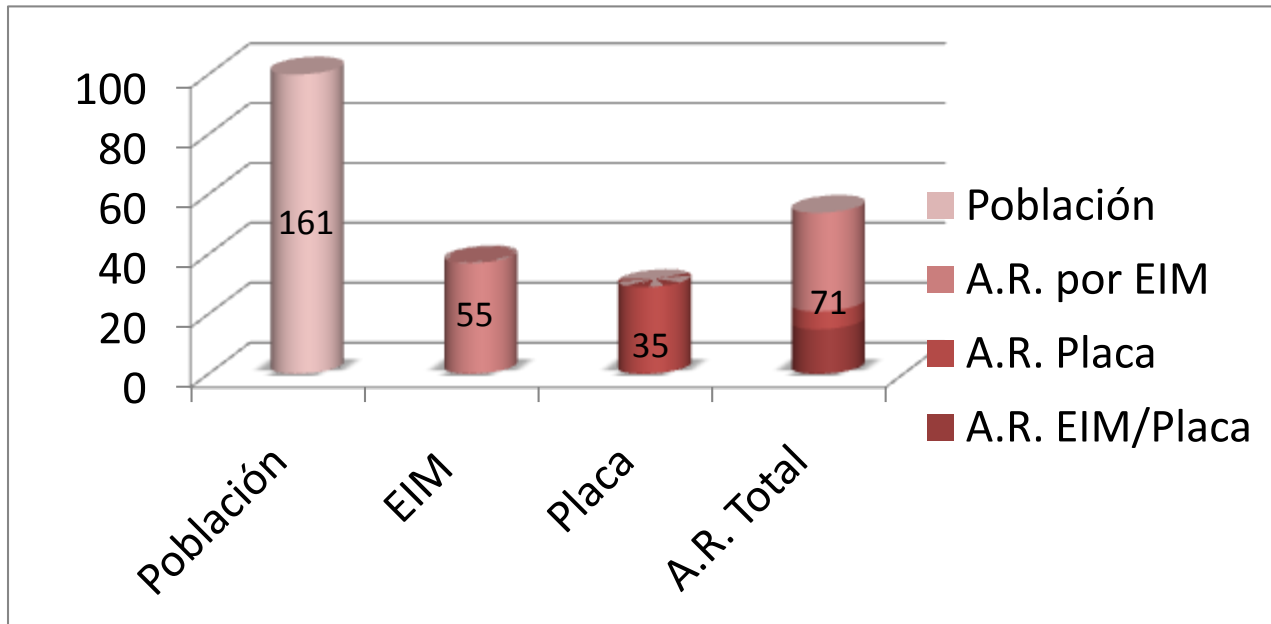
Cuando se analizan en conjunto las dos variables mencionadas se observa que 71 (44%) pacientes son reclasificados a alto riesgo.

Dentro de este grupo: 55 (34,2%) pacientes presentan valores elevados de EIM. El resultado de la evaluación bilateral de las arterias carótidas a nivel de carótida común, bulbo, e interna valorando la presencia de placa de ateroma evidenció que 35 (21,8%) pacientes presentaron placa y son reclasificados a alto riesgo.

La distribución de las placas fue: 4 pacientes presentaron placas en carótidas comunes, 18 a nivel bulbar, y 13 en carótidas internas; en 5 pacientes con placas bulbares las mismas fueron bilaterales, y en otros 5 pacientes con placas en carótidas internas se hallaron placas bilaterales. Un sólo paciente presentó lesión obstructiva mayor al 50%.

Otro aspecto a destacar es que de los pacientes que presentaron placa de ateroma la misma se asocio en el 68% a EIM aumentado, 11 pacientes (31,4%) presentaron placa sin aumento del EIM asociado, porcentajes que se mantienen similares en los diferentes sectores como iremos viendo.

Figura 3. Resultados de ecografía vascular carotídea.

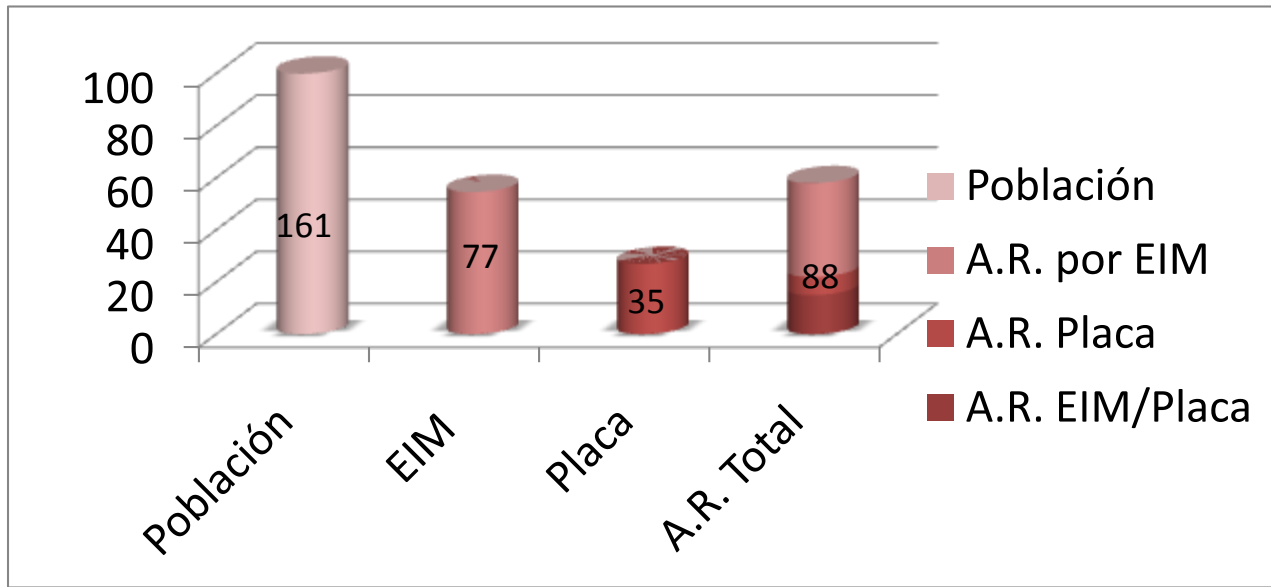


EIM: EIM mayor o igual a 0,90mm. A.R.: alto riesgo. Las columnas se expresan en % de la población total, en su interior se expone el número absoluto de población de cada grupo.

### C) HALLAZGOS ECOGRAFICOS: TRONCO BRAQUIOCEFALICO.

Se aplica igual estratificación al Tronco Braquiocefálico que al sector carotídeo (Figura 4), siendo reclasificados a Alto Riesgo 88 pacientes(54,6%); 77 (47,8%) presentan aumento del EIM mayor/igual a 0,90mm, 35 (21,7%) tienen placa de ateroma, y 24 (15%) poseen ambas características.

Figura 4. Resultados de ecografía vascular en troncobraquiocefálico.

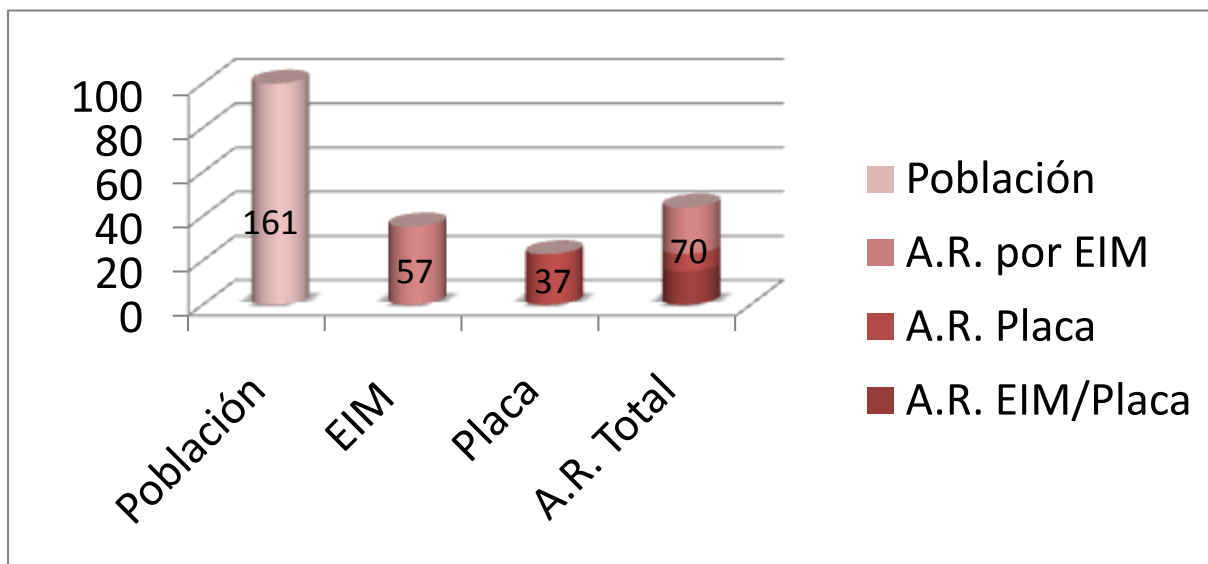


EIM: EIM mayor o igual a 0,90mm. A.R.: alto riesgo. Las columnas se expresan en % de la población total, en su interior se expone el número absoluto de población de cada grupo.

D) RESULTADOS. ARTERIAS FEMORALES.

A nivel femoral la ecografía vascular permite reclasificar 70 (43,4%) pacientes a alto riesgo (Figura 4), 57 (35,4%) por engrosamiento del EIM y 37 (22,9%) por placa; 24 (14,9%) pacientes presentan ambas características.

Figura 5. Resultados de ecografía vascular en arterias femorales.



EIM: EIM mayor o igual a 0,90mm. A.R.: alto riesgo. Las columnas se expresan en % de la población total, en su interior se expone el número absoluto de población de cada grupo.

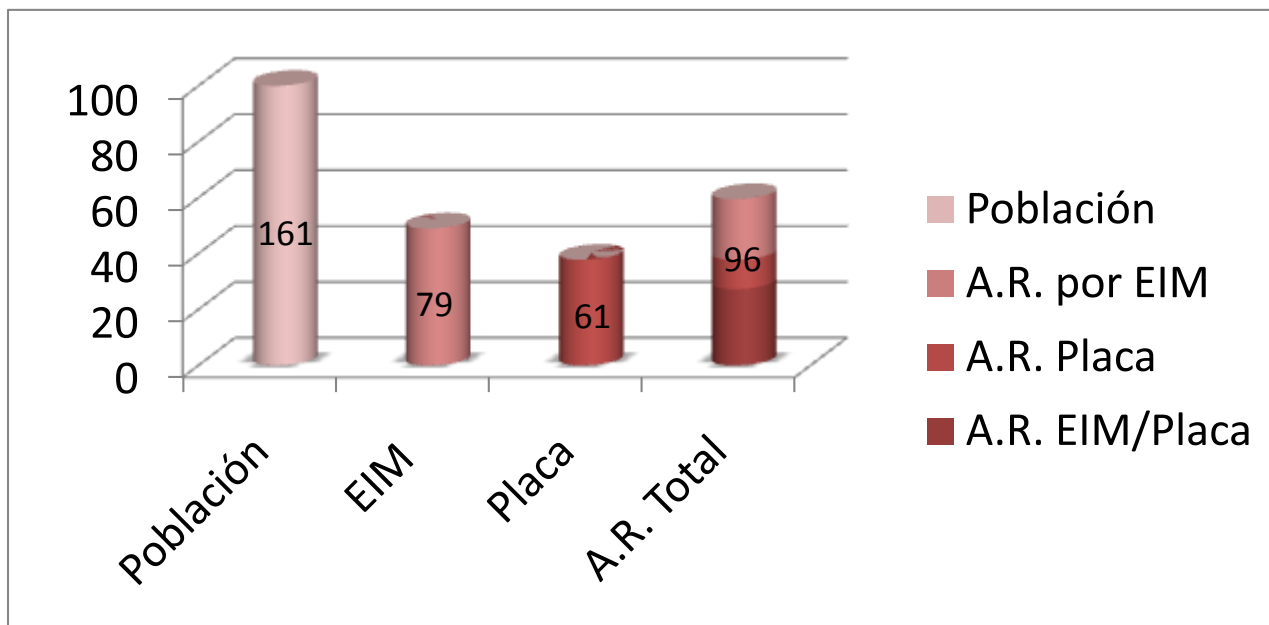
E) RESULTADOS: TBC Y ARTERIAS FEMORALES.



A continuación evaluamos en conjunto los sectores del TBC y AF, considerados como un sector único en adelante, ya que nuestra hipótesis de evaluación extendida del árbol arterial periférico así lo exige.

La evaluación de ambos sectores permite reclasificar un total de 96(59,6%) pacientes a Alto Riesgo, ya sea por EIM aumentado, presencia de placa de ateroma, o ambas características; 79 (49%) pacientes reclasificaron por EIM, 61(37,8%) por placa de ateroma, y 44 (27,3%) presentaron ambas características.

Figura 6. Resultados de ecografía vascular en AF y TBC en conjunto.



EIM: EIM mayor o igual a 0,90mm. A.R.: alto riesgo. Las columnas se expresan en % de la población total, en su interior se expone el número absoluto de población de cada grupo.

#### F) RESULTADOS: ANALISIS DE LOS TRES SECTORES.

Como fue analizado, si consideramos únicamente el sector carotídeo reclasifican a alto riesgo un total de 71 (44%) pacientes, manteniéndose de Bajo Riesgo 90; siguiendo el razonamiento planteado en la hipótesis se analizó el total de la población enfrentando la reclasificación generada por la ecografía carotídea con el resultado conjunto de TBC y arterias femorales el cual se expresa en la Tabla 3.

Los pacientes clasificados de bajo riesgo luego de la aplicación de ecografía carotídea, 90 en total, reclasifican a alto riesgo al extender la evaluación a los sectores del TBC y AF en un 35% (32 pacientes, IC<sub>95</sub> 26,4-45,8); por otro lado, de los 71 pacientes reclasificados a alto riesgo

por ecografía carotídea, 64 también son reclasificados a alto riesgo al realizar evaluación extendida (TBC y AF), sólo 7 no hubiesen sido reclasificados, lo cual evidencia el carácter difuso del proceso aterosclerótico y la capacidad diagnóstica de la evaluación conjunta del TBC y arterias femorales. También vemos que 96 pacientes son de alto riesgo por evaluación del TBC/AF, frente a 71 pacientes por ecografía carotídea, lo cual pone de manifiesto que, en nuestra población, el compromiso de estos sectores es más frecuente que a nivel carotídeo, marcando el alto valor de la evaluación de los sectores del TBC y AF en la estratificación de riesgo vascular.

Otro aspecto destacable es la presencia de placa de ateroma, un marcador de ateromatosis establecida; a nivel carotídeo se detectó en 35 pacientes, mientras que a nivel de TBC-AF se detectó en 61 pacientes, evidenciando en nuestra población un compromiso más avanzado de la aterosclerosis a de TBC-AF.

Tabla 3. Evaluación de riesgo confrontando sector carotídeo con TBC/AF.

<b>SECTOR CAROTIDEO</b>	<b>TBC / ARTERIAS FEMORALES.</b>	
	<b>BAJO RIESGO</b>	<b>ALTO RIESGO</b>
<b>BAJO RIESGO</b>	<b>58</b>	<b>32</b>
<b>ALTO RIESGO</b>	<b>7</b>	<b>64</b>

#### G) RESULTADOS: DISTRIBUCIÓN DEL ALTO RIESGO ECOGRAFICO SEGÚN RIESGO DEL SRF.

En este ítem confrontamos la clasificación de la población según SRF con los hallazgos ecográficos que llevan a reclasificar los mismos a Alto Riesgo.

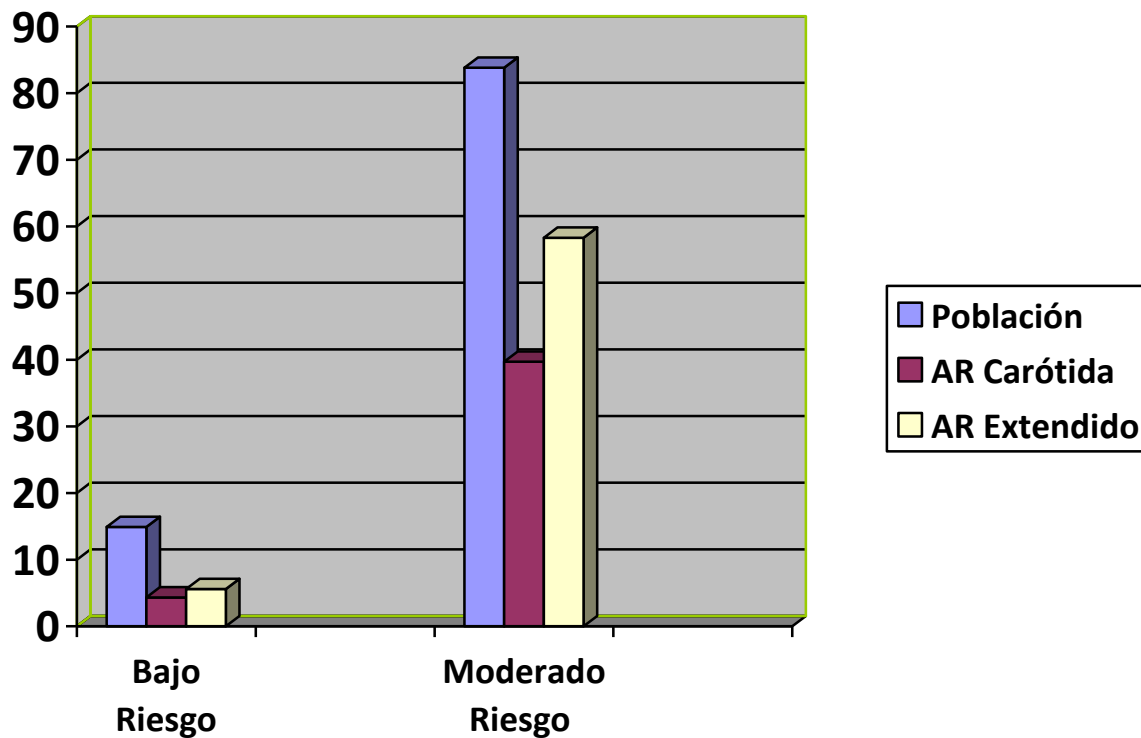
De 161 pacientes, 24 son de Bajo Riesgo y 137 de Moderado Riesgo aplicando el SRF; en la Tabla 4 y en la Figura 7 se exponen los resultados.

En el grupo de Bajo Riesgo si usamos ecografía carotídea reclasifican 7 pacientes, agregándose 2 al aplicar ecografía extendida; en Moderado Riesgo reclasifican 64 por ecografía carotídea número que se eleva a 94 con ecografía extendida.

Tabla 4. Resultados de ecografía vascular según grupo por SRF.

	SCORE DE RIESGO DE FRAMINGHAM	ALTO RIESGO ECOGRAFIA CAROTIDEA	ALTO RIESGO ECOGRAFIA EXTENDIDA
BAJO RIESGO	24	7	9
MODERADO RIESGO	137	64	94

Figura 7. Evaluación del riesgo cardiovascular mediante ecografía vascular carotídea y extendida, resultados según grupo de riesgo por SRF. Resultado expresado en porcentaje.



AR: alto riesgo. AR Extendido: evaluación conjunta carotídea/TBC/AF.

Comparando el resultado de aplicar ecografía vascular extendida en ambos grupos, bajo y moderado riesgo por SRF, se observa que en el grupo de moderado riesgo reclasifican un 69% mientras que el grupo de bajo riesgo reclasifican un 37,5% (p 0,003) lo cual evidencia un mayor rendimiento de la ecografía en el grupo de Moderado Riesgo, aunque debemos marcar que en el grupo de bajo riesgo aún reclasifica un 37,5% del mismo.

## 6) DISCUSION.

En prevención primaria cardiovascular la estimación del riesgo de presentar futuros ECV permite estratificar la población, identificando a aquellos que tienen mayor probabilidad de desarrollarlos (catalogados como de Alto Riesgo), lo que lleva a individualizar las medidas de control para cada caso particular, mejorar la adherencia a las medidas terapéuticas, y ajustar la intensidad del tratamiento, con lo cual se hace un uso más eficiente de los recursos (5, 16, 65).

La estratificación de riesgo cardiovascular mediante la aplicación de Tablas de Riesgo es la base en que se sustenta la evaluación clínica del paciente individual, lo que permite toma de decisiones y priorización de medidas preventivas (67).

En el presente trabajo usamos el SRF como primer paso, cribado poblacional clínico, para identificar población de bajo y moderado riesgo, a continuación se realizó ecografía vascular en ambas carótidas, TBC, y arterias femorales.

En nuestro estudio sobre una población de 161 individuos se clasificaron, acorde a SRF, como de Bajo Riesgo el 19,25% (15 hombres, 11 mujeres) y Moderado Riesgo 80,75% (61 hombres, 74 mujeres).

Al realizar en ellos ecodoppler vascular carotídeo se evidenció que el 44,09% (71 pacientes) presentaban EIM aumentado y/o placas de ateroma (Figura 3), es decir que mediante la realización de ecodoppler carotídeo se determina en la población de Bajo y Moderado Riesgo que un 44,09% cambia su riesgo y reclasifica a Alto Riesgo, con todas sus implicancias terapéuticas y pronósticas.

Al aplicar inicialmente la ecuación de riesgo de Framingham predecimos el riesgo de presentar un evento cardiovascular mayor a 10 años, pero sabemos mediante este enfoque que prácticamente entre el 70 a 80% de los eventos ocurrirán en la población catalogada de bajo y moderado riesgo, por ello en los últimos años se ha desarrollado la idea de complementar esta clasificación inicial clínica con métodos de imagen y particularmente con ecografía vascular para establecer de forma más precisa el riesgo real de la población; el valor de este planteo queda evidenciado cuando vemos que prácticamente 1 de cada 2 pacientes clasificados como de Bajo-Moderado riesgo por SRF

cuando son estudiados reclasificaran su riesgo a alto riesgo si usamos ecografía carotídea asociada al SRF.

En este mismo sentido el estudio ARIC mostró que el uso de un modelo de predicción de eventos que asocie factores de riesgo clásicos y ecografía carotídea mejora la capacidad de predicción de eventos (74).

Del total de pacientes que reclasifican a alto riesgo lo hacen por aumento del EIM 36(50,7%), por presencia de placa 16 (22,5%), y por la presencia de ambas características 19 (26,7%); la mitad de los pacientes reclasifican pues por EIM y otra mitad por placa de ateroma. Estos resultados evidencian que ambas características deben ser consideradas en la estratificación de riesgo con ecografía vascular carotídea, ya que si considerásemos solamente placa de ateroma perderíamos al menos la mitad de los pacientes a reclasificar, aun habiendo usado un punto de corte alto para EIM como en nuestro caso.

Valores similares fueron encontrados en numerosos estudios internacionales. En el estudio CAPS, sobre 5.056 pacientes, se encontró que el 23% presentaba EIM aumentado (32), por otra parte el estudio ARIC sobre 13.000 pacientes (74), reclasifico un porcentaje cercano al 40% al aplicar ecografía carotídea.

Aplicando ecografía vascular carotídea, en poblaciones clasificadas previamente por SRF, nuestros hallazgos están también en consonancia con estudios internacionales realizados mediante similar metodología; así Abe y col (40) encuentran que sobre una población de 927 individuos de bajo y moderado riesgo por SRF un 35% presentan ateromatosis subclínica, mientras Bard y col (67) encuentran en población de moderado riesgo que un 35% por EIM y 29% por placa reclasifican a alto riesgo.

Otro importante aspecto a considerar es el de la distribución de las placas a nivel carotídeo. A diferencia de estudios previos (75) donde se evaluaba el sector carotídeo común sin extender la búsqueda de placa a carótidas internas nuestro estudio evaluó todo el sector carotídeo bilateralmente en búsqueda de las mismas; de esta forma encontramos que el 36% de las mismas se encuentran a nivel de carótidas internas lo cual implica la necesidad de evaluación de toda la extensión del sector carotídeo para evitar subvalorar la presencia de las mismas.

El EIM es un predictor de eventos cardiovasculares más débil que la presencia de placa, hecho debido a las dificultades y variaciones de su medición mencionadas pero también a características intrínsecas, básicamente: 1) el mismo no representa el inicio de la aterosclerosis sino que es un subrogante de la misma (25); 2) son determinantes primordiales del EIM el aumento de la edad y la HTA, lo que hace que no necesariamente refleje en estos casos inicio de procesos ateroscleróticos (25,77). El desafío esta pues centrado en lograr determinar a nivel de las diferentes poblaciones estudiadas su valor normal de EIM.

La mayoría de los grandes estudios internacionales han valorado el desempeño de la ecografía carotídea en la evaluación de aterosclerosis subclínica; dado que el proceso aterosclerótico es un proceso difuso y generalizado, pero con diferentes grados de progresión en cada sector arterial, nosotros hemos planteado en el presente estudio extender la evaluación arterial ecográfica al TBC y AF, también de fácil y rápida accesibilidad y con ello aplicables clínicamente, con la hipótesis que permitiría una mejor estratificación de riesgo al detectar integrantes de la población en los que el proceso aterosclerótico ya está instalado en estos sectores pero no es detectable con la evaluación parcial, solamente del sector carotídeo.

Si consideramos los sectores del TBC y AF observamos que 96 pacientes (59,6%) de la población total deben ser reclasificados a alto riesgo dado el hallazgo de engrosamiento del EIM y/o presencia de placa de ateroma, evidenciando en nuestra población que la aterosclerosis subclínica es más frecuente en estos sectores que a nivel carotídeo, sector el cual se encontraba comprometido en un 44,09%.

Esta característica pone de manifiesto lo difuso del proceso aterosclerótico, con diferente desarrollo en cada sector, y marca la necesidad de una evaluación extendida del mismo mediante métodos accesibles a la práctica clínica diaria.

Otro aspecto a destacar es que la presencia de placas de ateroma se presenta más frecuentemente, y de forma estadísticamente significativa, en el sector TBC-AF; mientras que en el sector carotídeo encontramos 35(21,7%) pacientes con placas, en el sector de TBC-AF se detectaron en 61 (37,8%). Se evidencia de esta forma que en estos sectores el proceso aterosclerótico se encuentra más evolucionado que en el sector carotídeo en esta población estudiada, marcando otro aspecto que realza el valor de la evaluación conjunta del árbol vascular.

Resultados similares evidenció Held y col (58) al evaluar conjuntamente los sectores carotídeos y femorales en 540 pacientes, donde fue más frecuente la ateromatosis subclínica en este último sector (39,1% de placas a nivel carotídeo frente a 47,2% a nivel femoral); en estudios que incluyeron pacientes con enfermedad coronaria establecida también se encontró mayor frecuencia de ateromatosis subclínica a nivel femoral que carotídeo.

Pero el tema central está en analizar si extender la evaluación del árbol arterial más allá del sector carotídeo aporta a la estratificación de riesgo, en que porcentaje aumenta la capacidad diagnóstica, con el fin de evaluar el beneficio clínico de esta valoración; para ello debemos ver en el grupo de pacientes con ecodoppler carotídeo normal, definidos como de bajo riesgo por ecografía carotídea, que sucede al evaluar TBC y AF.

En la Tabla 3 observamos que del total de este grupo, 90 pacientes (55,9%), 32 presentan aumento del EIM y/o placas de ateroma en la evaluación de TBC/AF; por lo

tanto la extensión de la evaluación arterial al TBC y AF permite aumentar la capacidad de detección de aterosclerosis subclínica de la evaluación carotídea aislada en un 35% de la subpoblación de bajo riesgo por ecografía carotídea la que no sería detectada como tal si evaluamos únicamente el sector carotídeo.

Desde el punto de vista de la prevención primaria cardiovascular estos resultados evidencian que 1 de cada 3 pacientes catalogados de Bajo Riesgo luego de su evaluación por ecografía carotídea pertenecen en realidad a una categoría de Alto Riesgo debido a aterosclerosis subyacente en otro sector no evaluado.

Una particularidad observada en la evaluación de TBC y AF en este grupo de bajo riesgo es la concordancia entre aumento del EIM y placa, 87,5% presentaron ambas características (28 de 32).

Este aspecto otorga aún mayor valor a la evaluación ecográfica de este sector en la estratificación de riesgo porque la detección de placa no posee las dificultades del EIM ya analizada, es de fácil identificación mediante ecografía, y es un aspecto cualitativo (está presente o no) lo cual disminuye error al aplicarlo; sabemos que sus características cuantitativas (porcentaje de volumen calcificado, tamaño, etc.) también tienen agregan valor pronóstico al ser evaluadas pero complejizan el estudio ecográfico en vistas a ser usado en prevención primaria.

La evaluación conjunta de los sectores carotídeo, TBC, y AF permite reclasificar a 103 individuos (63,9%) catalogados de bajo y moderado riesgo por SRF a una categoría de Alto riesgo por aterosclerosis subclínica, marcando la necesidad e importancia de complementar la evaluación del SRF para realizar una estratificación más precisa.

Considerando este aspecto desde el punto de vista práctico la extensión del estudio carotídeo a los sectores del TBC y Femoral agrega solamente un promedio de 5 minutos al estudio vascular.

La gran mayoría de la población se encuentra en las categorías de bajo y moderado riesgo cardiovascular, lo cual hace dificultoso la aplicación generalizada de ecodoppler vascular por el gran número de personas a evaluar, con las dificultades de instrumentación y costos generados; es necesario contar con algoritmos de evaluación que permitan estratificar mejor la población que se beneficia de su aplicación.

Con este fin evaluamos quienes eran las personas que reclasificaban a alto riesgo según su riesgo basal por SRF, de forma de evaluar si había diferencias o no en este aspecto.

La distribución de las mismas acorde al riesgo calculado por SRF se ilustra en la Tabla 4 y Figura 7. En la misma se evidencia que los pacientes que reclasifican a alto riesgo por ecodoppler vascular extendido (carótidas, femorales, y TBC) se encuentran principalmente en moderado riesgo por SRF; 9 (37,5% del total de 24) del grupo de bajo

riesgo frente a 94 (68,6% de un total de 137) del grupo de moderado riesgo, hallazgo estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ).

Frente a ello planteamos como abordaje en la estratificación de riesgo individual inicialmente usar SRF, lo cual permitirá dividir la población según su riesgo clínico; los pacientes de alto riesgo no se benefician del uso de técnicas de imagen complementarias para estratificar riesgo ya que no cambiará su clasificación ni las conductas de prevención a seguir. En los pacientes de moderado riesgo el uso del ecodoppler extendido llevará a reclasificar al 68,6%, población en la cual el beneficio es más marcado, pero sin olvidar que en la población de bajo riesgo también se encuentra, aunque en menor porcentaje (29%), EIM aumentado y/o placas acorde a la baja capacidad de estratificación de las tablas de riesgo con las que contamos, lo que marca, una vez más, la necesidad de esfuerzos en mejorar las mismas.

## **7) CONCLUSIONES.**

a) La evaluación extendida del árbol vascular periférico mediante ecodoppler vascular, carótida-TBC-AF, permite reclasificar el 63,9% de la población estudiada de bajo y moderado riesgo por SRF hacia una categoría de Alto riesgo vascular por presencia de aterosclerosis subclínica.

b) La evaluación extendida del árbol vascular periférico, agregando a la evaluación carotídea la evaluación del TBC y AF, permite aumentar en un 35% la capacidad diagnóstica de la ecografía vascular.

c) El aumento del EIM y/o presencia de placa de ateroma es más frecuente en el sector TBC/AF que en el sector carotídeo.

d) La presencia de placas de ateroma, evidenciando aterosclerosis establecida, es más frecuente en el sector TBC/AF que en el sector carotídeo.

e) La aterosclerosis subclínica es más frecuente en la población de moderado riesgo que en la de bajo riesgo.



## 8) LIMITACIONES.

El presente estudio se realizó sobre una población que concurre a consulta médica lo cual marca un sesgo de la misma como representante de la población general.

El EIM fue determinado de manera manual al carecer de software adecuado lo cual incide en la precisión de su medida.

La aplicación de un único valor de EIM para clasificar a toda la población, sin considerar edad-sexo-raza, al carecer de nomogramas para nuestra población, disminuye la capacidad de la ecografía en esta aplicación.

El estudio fue de diseño transversal siendo necesario agregar un seguimiento longitudinal para evaluar la incidencia de EVC en las poblaciones que han reclasificado su riesgo.

## 9) BIBLIOGRAFIA.

- 1) Curto, Sergio. Mortalidad Cardiovascular en Uruguay al año 2005. Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. Boletín Nº1; Año VIII: 4-8.
- 2) Salud en las Américas. Año 2007, Vol II: 1-14.
- 3) Sandoya, E. Accidente Cerebrovascular: vergüenza nacional. Tendencias. 2006; N 28, junio: 5-9.
- 4) Kannel WB. Clinical misconceptions dispelled by epidemiological research. Circulation. 1995; 92:3350-60.
- 5) Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Prevención Cardiovascular: ¿siempre demasiado tarde?. Rev Esp Cardiol. 2008; 61(3): 291-8.
- 6) Murray CJ, Lopez AD, Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: an update. N Engl J Med. 1986; 314: 488-500.
- 7) Libby P, Theroux P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. Circulation 2005; 111: 3481-88.
- 8) Greenland P, Knoll MK, Starnler J, Neaton Jk, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and non fatal coronary heart disease events. JAMA. 2003; 290: 891-7.
- 9) Magnus PMB, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: Time to end the “only 50” myth. Arch Intern Med. 2001; 161: 2657-60.

- 10) Yusuf S, Hawken S, Ounpuus S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937-52.
- 11) Grau M, Marrugat J. Funciones de Riesgo en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61(4): 404-16.
- 12) Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*. 2007; 28: 2375-414.
- 13) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001; 285: 2486-97.
- 14) [www.suc.org.uy/consensos](http://www.suc.org.uy/consensos). 1º Consenso Uruguayo de Aterosclerosis. 2004
- 15) Natero V, Araújo O, Aguayo R, Díaz O, Sadoya E, y col. Guía Práctica de prevención cardiovascular. *Rev Urug Cardiol* 2009; 24: 43-83.
- 16) Marrugat J, Sala J. Nuevos instrumentos y los riesgos de siempre. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(5):464-7.
- 17) Jones AF, Walter J, et al. Comparative accuracy of cardiovascular risk prediction methods in primary care patient. *Heart*. 2001; 85: 37-43.
- 18) Comín E, Solanas P, Cabezas C, Subirana I, Ramos R, Gené-Badía J, et al. Rendimiento de la estimación del riesgo cardiovascular en España utilizando distintas funciones. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60: 693-702.
- 19) Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part K. *Circulation*. 2003;108:1664-72.
- 20) Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108:1772-8.
- 21) Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Gamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al; SHAPE Task Force. 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:H2-15.
- 22) Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87(suppl): II 56-63.
- 23) Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-1406.

- 24) Mancini J, Dahlóf B, Diez J. Surrogate Markers for Cardiovascular Disease. Structural Markers. *Circulation*. 2004;109(suppl IV): IV-22-IV-30.
- 25) Stein J, Korcarz C, Hurst T, Lonn E, Kendall C, Mohler E, Najjar S, Rembold C, Post W. 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. *JASE*. 2008; V2, N2: 93-111.
- 26) Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997; 96:1432-1437.
- 27) Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol*. 2000;151:478-487.
- 28) Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC. Carotid intima-media at different sites: relation to incident myocardial infarction; the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2002;23:934-940.
- 29) Anand SS, Yusuf S, Vuksan V, et al. Differences in risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic groups (SHARE). *Lancet*. 2000;356:279-284.
- 30) Salonen R, Seppanen K, Rauramaa R, et al. Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in eastern Finland. *Arteriosclerosis*. 1988;8:788-792.
- 31) Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) study. *Am J Epidemiol*. 200;151:478-87.
- 32) Lorenz MW, von Kegler S, Stenmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006;37:87-92.
- 33) Geroulakos G, O'Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaidis AN. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J* 1994; 15:781-85.
- 34) Simon A, Gariépy J, Chironi G, Megnien JL, Leenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:159-169.
- 35) De Goot 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(Suppl1):III33-38.

- 36) O'Leary DH, Plak JF, Cronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. 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 Eng J Med 1999;340:14-22.
- 37) Amato M, Montorosi P, Raani A, Oldani E, Galli S, Ravagnani P, Tremoli E, and Baldassarre D. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. Eur H J 2007 28;2094-2101.
- 38) Simon A, Chironi G. The relationship between carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis revisited. Eur H J 2007 28; 2049-2050.
- 39) Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incident of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. Atherosclerosis 2005; 179:325-31.
- 40) Abe Y, Rundek J, et al. Am J Cardiol 2006;98:1374 –1378
- 41) Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. Stroke 2004;35:2788-94.
- 42) van der Meer I, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuipr DA, Witteman JK, Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam study. Circulation 2004; 109:1089-94.
- 43) Stork S, van den Beld AW, von Schackky 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.
- 44) Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galli R, Lohomann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. Stroke 2002; 33:2916-22.
- 45) Kullo I, Malik R. Arterial Ultrasonography and Tonometry as Adjuncts to Cardiovascular Risk Stratification. JACC 2007; Vol 49, N°13:1413-26.
- 46) Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, et al. Relation of intima-media thickness to atherosclerosis plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16:310-16.
- 47) Honda O, Sugiyama S, et al. Echolucent Carotid Plaques Predict Future Coronary Events in Patients With Coronary Artery Disease. JACC 2004; V43, N°7:1177-84.
- 48) Johnsen S et al. Carotid Atherosclerosis is a Stronger Predictor of Myocardial Infarction in Women Than in Men. Stroke 2007; 38:2873-2880.
- 49) Prabhakaran S et al. Carotid Plaque Surface Irregularity Predicts Ischemic Stroke. The Northern Manhattan Study. Stroke 2006; 37:2696-2701.

- 50) Rothwell PM, Villagra R, Gibson R, Donders RC, Warlow CP. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *Lancet*. 2000; 355: 19-24.
- 51) Amarenco P, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-9.
- 52) Yanahi H, Yoshida H, Tomono Y and Tada N. Atherosclerosis imaging in statin intervention trials. *Q J Med* 2007;100:253-262.
- 53) Cheng KS, et al. A review of the carotid and femoral intima-media thickness as an indicator of the presence of peripheral vascular disease and cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Research* 54(2002):528-38.
- 54) Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:1404-1.
- 55) Joensuu T, Salonen R, Winbland I, Korpela H, Salonen JT. Determinants of femoral and carotid artery atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 236:79-84.
- 56) Suurkula M, Fagerberg B, Wendelhag I, Agewall S, Wikstrand J. Atherosclerotic disease in the femoral artery in hypertensive patients at high cardiovascular risk. The value of ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence. Risk Intervention Study (RIS) Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:971-977.
- 57) Kafetzakis A, Kochiadakis G, Laliotis A, Peteinarakis I, Touloupakis E, Igoumenidis N, and Katsamouris A. Association of Subclinical Wall Changes of Carotid, Femoral, and Popliteal Arteries With Obstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography. *CHEST* 2005; 128:2538-43.
- 58) Held C, Hjerdahl P, Eriksson S, Björkander I, Forslund L, and Rehnquist N. Prognostic implications of intima-media thickness and plaque in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2001; 22:62-72.
- 59) Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention; noninvasive test of atherosclerosis burden, writing group III. *Circulation* 2000; 101: e16.
- 60) Redberg RF, Vogel RA, Criqui MH, Herrington DM, Lima JAC, Roman MJ. What is the spectrum of current and emerging techniques for the noninvasive measurement of atherosclerosis? Task force 3 Of: can atherosclerosis imaging technique improve the detection of patients at risk for ischemic heart disease. Presented at the 34<sup>th</sup> Bethesda Conference, Bethesda, Maryland, October 7. 2002. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1855-917.
- 61) Stein J, Korcarz C, Hust R, Lonn E, Kendall C, Mohler E, Najjar S, Rembold C, and Post W. 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 Endorsed By the Society for Vascular Medicine. *JASE* 2007; V21 N2: 93-108.

62) Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Moler E. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:943-54.

63) Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornsetein N, et al. Mannheim Carotid Intima-media Thickness Consensus (2004-2006): an update on behalf of the advisory board of the 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> watching the risk symposium 13<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup> European stroke conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:75-80.

64) Mancía G, de Backer G, et al. Guía de práctica clínica para tratamiento de la HTA 2007. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(9):968.e1-e94

65) Conthe P, Lobos JM. Definition and current situation of cardiometabolic risk. *Rev Clin Esp* 2008;208:63-5.

66) Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Cardiovascular prevention: Always too late? *Rev Esp Cardiol* 2008; 61:291-8

67) Bard RL, Kalsi H, Rubenfire M, Wakefield T, Fex B, Rajagopalan S, Brook RD. Effect of carotid atherosclerosis screening on risk stratification during primary cardiovascular disease prevention. *Am J Cardiol* 2004;93:1030-1032.

68) Pencina M, D'Agostino R, Larson M, Massaro J. Predicting the 30-Year Risk of Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;119:3078-3084

69) Mason W, Siniaswki D, Krauss J, y Cagide Arturo. Aplicabilidad clínica de la función de Framingham a 30 años. Utilidad en la estratificación de riesgo cardiovascular y en el diagnóstico de placa aterosclerótica carotídea. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(4):305–311

70) Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611–9.

71) Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. 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 Echocardiogr*. 2008;21:93–111.

72) Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell L, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult 2009 recommendations. *Can J Cardiol*. 2009;25:567–79.

- 73) Shah P. Screening Asymptomatic Subjects for Subclinical Atherosclerosis: Can We, Does It Matter, and Should We? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56:98-105
- 74) Nambi V, Chambless L, Folsom A, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, y Ballantyne C. Prediction of Coronary Heart Disease Risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk In Carotid Intima-Media Thickness and Presence or Absence of Plaque Improves Communities) Study *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55:1600-1607.
- 75) Christen AI, Elikir GD, Brandani LM, Miranda A, Graf S, Ramírez A, et al. Atherosclerosis subclínica y estimación de riesgo coronario: comparación de tablas de riesgo. *Rev Argent Cardiol.* 2006; 74:433-40.
- 76) 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 Mar; 197(1):435-42.
- 77) Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993;24:1297-304.