



TESIS DOCTORAL

***CORRELACIÓN DEL GROSOR DE ÍNTIMA MEDIA
CAROTÍDEA Y LA VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO
DETERMINADA CON UN DISPOSITIVO PROPIO.***

**JORGE MANUEL DE NICOLÁS JIMÉNEZ
DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA**

AÑO 2016



TESIS DOCTORAL

***CORRELACIÓN DEL GROSOR DE ÍNTIMA MEDIA
CAROTÍDEA Y LA VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO
DETERMINADA CON UN DISPOSITIVO PROPIO.***

JORGE MANUEL DE NICOLÁS JIMÉNEZ

DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA

Conformidad de los Directores:

Fdo. Dr. D. Juan Francisco
Sánchez Muñoz-Torrero

Fdo. Dr. D. Juan Diego Pedrera Zamorano

AÑO 2016

Jorge de Nicolás



Universidad de Extremadura
Departamento de Enfermería

***CORRELACIÓN DEL GROSOR DE ÍNTIMA MEDIA
CAROTÍDEA Y LA VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO
DETERMINADA CON UN DISPOSITIVO PROPIO.***

Memoria presentada en el Departamento de Enfermería por D. Jorge Manuel de Nicolás Jiménez, como aspirante al grado de Doctor por la Universidad de Extremadura.

La solidaridad nos hace más sabios.

A Maribel y a Patricia

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. D. Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero, por su generosidad y por haberme brindado la oportunidad de acceder a su capacidad y conocimiento científico. Su orientación y apoyo son imprescindibles. Gracias por permitir que forme parte de este proyecto.

Al Dr. D. Juan Diego Pedrera Zamorano, por su confianza y ayuda.

Al Dr. D. Sergio Rico Martín, por su amistad e inestimable colaboración en la consecución de este trabajo.

A mi madre, porque a ella se lo debo todo.

A Patricia, el motor de mi vida. Sin ella, nada sería posible.

A mis seres queridos que no están. Sé que me ayudan.

A mi familia y amigos, por estar siempre.

A todos los pacientes que desinteresadamente participaron en este estudio.

ÍNDICE

ÍNDICE

ÍNDICE

Índice de Tablas	21
Índice de Figuras	23
Índice de Abreviaturas	25
I.- INTRODUCCIÓN	29
II.- ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	35
1. Arteriosclerosis. Enfermedad arteriosclerótica.	37
1.1. Generalidades.	37
2. Patogénesis de la arteriosclerosis.	40
2.1 Introducción.	40
2.2 Formación de estría grasa.	40
2.3 Placa de ateroma. Evolución y desarrollo.	41
2.4 Rotura de la placa. Trombosis.	43
3. Factores de riesgo de arteriosclerosis.	45
3.1. Introducción.	45
3.2. Hipertensión arterial.	46
3.3. Dislipemia.	46

3.4.	Diabetes mellitus.	48
3.5.	Tabaquismo.	49
3.6.	Antecedentes familiares.	50
3.7.	Edad y género.	50
3.8.	Dieta.	50
3.9.	Ejercicio.	51
3.10.	Alcohol.	51
3.11.	Obesidad.	51
3.12.	Factores psicosociales.	52
3.13.	Marcadores inflamatorios.	52
4.	Diagnóstico de arteriosclerosis subclínica.	54
4.1.	Introducción.	54
4.2.	Tablas de riesgo vascular.	55
	4.2.1. Introducción.	55
	4.2.2. Tabla de Framingham.	55
	4.2.3. Tabla Score.	56
	4.2.4. Otras tablas de riesgo cardiovascular.	57
4.3.	Índice tobillo-brazo.	57
4.4.	Cuantificación del calcio coronario.	58
4.5.	Ecografía carotídea.	60
	4.5.1. Grosor de íntima media y placa de ateroma.	60
	4.5.2. Arterioesclerosis carotídea y enfermedad cardiovascular.	62
4.6.	Rigidez arterial .Velocidad de onda de pulso.	63
	4.6.1. Introducción.	63
	4.6.2. Métodos de evaluación de la rigidez arterial.	67

5. Prevención y tratamiento de la arteriosclerosis.	73
5.1. Introducción.	73
5.2. Prevención de la aterosclerosis	73
5.3. Tratamiento de la aterosclerosis	74
III.- HIPÓTESIS	87
IV.- OBJETIVOS	91
V. POBLACIÓN Y MÉTODOS	95
1. Diseño del estudio.	97
2. Población del estudio.	97
2.1. Criterios de inclusión	97
2.2. Criterios de exclusión	97
3 Metodología.	98
3.1. Protocolo del estudio.	98
3.2. Variables del estudio.	99
3.2.1. Datos de filiación e historia clínica.	99
3.2.2. Variables antropométricas.	100
3.2.3. Presión arterial periférica.	101
3.2.4. Variables bioquímicas en suero sanguíneo.	102
3.2.5. Riesgo cardiovascular. Escala de Framingham.	102
3.2.6. Evaluación de rigidez arterial: velocidad de onda de pulso.	102

3.2.6.1 VOPcarótido-femoral:Complior®.	103
3.2.6.2 VOP en extremidades: VOPITB.	104
3.2.7. Evaluación ecográfica de la arteriosclerosis en el territorio carotídeo.	111
4. Consideraciones éticas.	114
5. Análisis estadístico.	115
6. Financiación.	116
VI.- RESULTADOS	117
1. Estudio descriptivo de la población.	118
2. Estudio de correlación de variables de rigidez arterial con el GIM carotídeo.	125
3. Análisis comparativo por $pGIM \geq 75$ vs $pGIM < 75\%$.	129
4. Análisis comparativo según presencia o no de placas carotídeas.	134
5. Análisis comparativo según la presencia de enfermedad carotídea.	139
6. Análisis comparativo de la detección de arteriosclerosis subclínica con las técnicas utilizadas, según la presencia o no de ECV.	144

VII.- DISCUSIÓN	145
VIII.- CONCLUSIONES	157
IX.- BIBLIOGRAFÍA	161
X.- ANEXOS	215

Índice de Tablas

Tabla 1: Características de los dispositivos comercialmente disponibles para la evaluación no invasiva de la rigidez arterial.	65
Tabla 2: Clasificación del estado nutricional a partir del IMC (OMS)	101
Tabla 3: Edad y características antropométricas de la población	119
Tabla 4: Clasificación de peso según IMC en la población de estudio.	120
Tabla 5: Sexo, antecedentes familiares de ECV precoz y hábitos higiénico-dietéticos en la población de estudio.	120
Tabla 6: FRCV, riesgo de ECV según Framingham y ECV en la población estudiada.	121
Tabla 7: Tratamiento farmacológico en la población de estudio	121
Tabla 8: Presión arterial y datos analíticos de la población a estudio.	122
Tabla 9: Variables de RA y GIM de la población a estudio.	123
Tabla 10: Valores del percentil del GIM, presencia de placas de ateroma y enfermedad carotídea en la población de estudio.	124
Tabla 11: Correlación de variables de RA con el GIM carotídeo.	125
Tabla 12: Edad y características antropométricas de la población según $pGIM \geq 75$ vs $pGIM < 75\%$.	129
Tabla 13: Sexo, antecedentes familiares de ECV precoz, hábitos tóxicos e higiénico-dietético según $pGIM \geq 75$ vs $pGIM < 75\%$.	130
Tabla 14: Factores de RCV, ECV y tratamiento según $pGIM \geq 75$ vs $pGIM < 75\%$.	131
Tabla 15: Presión arterial y variables analíticas según $pGIM \geq 75$ vs $pGIM < 75\%$.	132
Tabla 16: VOPcf e índices de RA según $pGIM \geq 75$ vs $pGIM < 75\%$.	132
Tabla 17: Áreas bajo la curva e intervalos de confianza de la VOP e Índices RA en la curva COR según $pGIM \geq 75$ vs $pGIM < 75\%$.	133
Tabla 18: Edad y características antropométricas según la presencia o no de placas de ateroma.	134
Tabla 19: Sexo, antecedentes familiares de ECV precoz, hábitos tóxicos e higiénico-dietéticos según la presencia o no de placas de ateroma.	135

Tabla 20: Factores de RCV, ECV y tratamiento según la presencia o no de placas de ateroma.	136
Tabla 21: Presión arterial y las variables analíticas según la presencia o no de placas de ateroma.	137
Tabla 22: VOPcf e índices de RA según la presencia o no de placas de ateroma.	137
Tabla 23: Áreas bajo la curva e intervalos de confianza de la VOP e índices RA en la curva COR.	138
Tabla 24: Edad y parámetros antropométricos según la presencia o no de enfermedad carotídea.	139
Tabla 25: Sexo, antecedentes familiares de ECV precoz, hábitos tóxicos e higiénico-dietéticos según la presencia o no de enfermedad carotídea.	140
Tabla 26: Factores de RCV, ECV y tratamiento según la presencia o no de enfermedad carotídea.	141
Tabla 27: Presión arterial y las variables analíticas según la presencia o no de enfermedad carotídea.	142
Tabla 28: VOPcf e índices de RA según la presencia o no de enfermedad carotídea.	142
Tabla 29: Áreas bajo la curva e intervalos de confianza de la VOP e índices RA en la curva ROC según enfermedad carotídea.	143
Tabla 30: ECV según la presencia de arteriosclerosis subclínica.	144

Índice de Figuras

Figura 1: Evolución de la placa a nivel celular.	42
Figura 2: Evolución de la placa ateromatosa.	43
Figura 3: Cálculo de la velocidad de la onda de pulso carótido-femoral.	69
Figura 4: Análisis de la morfología de la onda de pulso.	71
Figura 5: Sensor piezoeléctrico carotídeo. Principios de medida de la VOPcf con Complior®.	103
Figura 6: Técnica de medida e informe de la VOPcf con dispositivo Complior®.	104
Figura 7: Técnica de medidas de VOP con VOPITB. Diagrama de bloques simplificado del VOPITB.	105
Figura 8: Tiempo de tránsito entre onda R del ECG y el comienzo de la onda de Pulso.	105
Figura 9: Registro de evaluación con VOPITB.	107
Figura 10: Oscilaciones de la presión arterial con respecto a la presión de inflado del manguito en un brazo en dispositivo VOPITB.	107
Figura 11: Principios del CAVI.	109
Figura 12: Principios del baPWV.	110
Figura 13: Exploración carotídea por ultrasonido.	111
Figura 14: GIM medida mediante ultrasonografía.	112
Figura 15: Tabla de referencia de valores utilizados para calcular el percentil del GIM.	112
Figura 16: Representación gráfica del árbol carotídeo, placa de ateroma y lugar de medida de GIM según el consenso de Mannheim.	113
Figura 17: Diagrama de dispersión de la correlación entre la VOPcf y el GIM.	126
Figura 18: Diagrama de dispersión de la correlación entre la VOP máxima piernas y el GIM.	127
Figura 19: Diagrama de dispersión de la correlación entre GTB y el GIM.	127
Figura 20: Diagrama de dispersión de la correlación entre el CAVI máximo y el GIM.	128

Figura 21: Diagrama de dispersión de la correlación entre el baPWV máximo y el GIM.	128
Figura 22: Curva COR de VOPcf medida con Complior y otras variables de RA, evaluadas con VOPITB, según la presencia de pGIM \geq 75.	133
Figura 23: Curva COR de VOPcf medida con Complior y otras variables de RA, evaluadas con VOPITB, según la presencia de placa de ateroma.	138
Figura 24: Curva COR de VOPcf medida con Complior y otras variables de RA, evaluadas con VOPITB, según la presencia de Enfermedad Carotídea.	143

ABREVIATURAS

ΔP: Incremento de pulso o presión de pulso.

ΔV: Incremento de volumen.

ACC o CCA: Arteria Carótida Común.

ACE o ECA: Arteria Carótida Externa.

ACI: Arteria Carótida Interna.

ACV: Accidente Cerebrovascular.

ADA: Asociación Americana de Diabetes.

ADO: Antidiabéticos orales.

AHA: Asociación Americana del Corazón.

Alx: Índice de aumento de la onda de pulso.

Apo: Apoproteína.

baPWV: Brachial-ankle pulse wave velocity.

BC o Bulb: Bulbo Carotídeo.

CAT: Compliancia arterial total.

CAVI: Cardio-ankle vascular index.

CCC: Cuantificación de Calcio Coronario.

CI: Cardiopatía isquémica.

CML: Células Musculares Lisas.

COR o ROC: Característica Operativa del Receptor o Receiver Operating Characteristic.

CV: Cardiovascular.

D: Distancia.

DE: Desviación estándar.

DM: Diabetes Mellitus.

EAP: Enfermedad arterial periférica.

ECG o EKG: Electrocardiograma.

ECV: Enfermedades cardiovasculares.

ESH-ESC: Sociedades Europeas de hipertensión y cardiología.

FIS: Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social.

FP: Fotoplestimografía.

FR: Factor de riesgo.

FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular.

FT: Factor tisular.

FUNDESALUD: Fundación para la formación e investigación de los profesionales de salud de Extremadura.

GC: Gasto cardiaco.

GIM o IMT: Grosor de la íntima-media.

GTB: Gradiente tobillo-brazo.

Hb1AC: Hemoglobina glucosilada.

HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A.

HTA: Hipertensión Arterial.

IDL: Lipoproteínas de densidad intermedia.

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IMC: Índice de masa corporal.

ITB: Índice tobillo-brazo.

L o Lha: Distancia corazón-tobillo.

LDL: Lipoproteínas de baja densidad.

Lhb: Distancia corazón-brazo.

LOD: Lesión de órgano diana.

Lp: Lipoproteína.

LT: linfocitos T.

MAPA: Monitoreo ambulatorio de presión arterial.

MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos.

M-CSF: Factor estimulador de colonias de macrófagos.

MMP: Metaloproteinasas.

OMS o WHO: Organización Mundial de la Salud.

OP: Onda de pulso.

OSC: Oscilometría.

ρ : Viscosidad de la sangre.

PA: Presión arterial.

PA: Presión arterial.

PAbd: Perímetro Abdominal.

PAD o TAD: Presión arterial diastólica.

PAI-1: Inhibidor del plasminógeno tipo-1 activado;

PAM: Presión arterial media.

PAS o TAS: Presión arterial sistólica.

PCR: Proteína C reactiva.

PDGF: Factor de crecimiento plaquetario;
pGIM: percentil del grosor de íntima media.
Plaque: Placa de ateroma.
PP: Presión de pulso.
PTT Δ T: Incremento de tiempo.
R o r: Coeficiente de correlación de Pearson.
R² o r²: Coeficiente de determinación.
RA o AS: Rigidez arterial.
RAG: Rigidez arterial global.
RAL: Rigidez arterial local.
RAR: Rigidez arterial regional.
RCV: Riesgo cardiovascular.
RM: Resonancia magnética.
SC: Score cálcico.
SPE: Sensores piezoeléctricos.
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.
T o TT: Tiempo de tránsito.
TA: Tensión arterial.
TAp: Tonometría de aplanamiento.
TAC: Tomografía axial computerizada.
Tba: Diferencia de tiempo de llegada de la OP de tobillo menos el de la pierna.
TCMC: Tomografía axial computerizada multicorte.
UNESCO: Organización de las Naciones Unidas para la Educación, Ciencia y Cultura.
UPA: Activador del plasminógeno tipo urocinasa.
VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad.
VOP o PWV: Velocidad de onda de pulso.
VOPcf o cfPWV: Velocidad de onda de pulso carótida femoral.
VOPITB o abiPWV: Velocidad de Onda de Pulso Índice Tobillo-Brazo.
W-3: Modelo Windkessel de 3 elementos.

I.-INTRODUCCIÓN

La incidencia de mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) ha disminuido durante las últimas décadas. No obstante, se encuentra entre las primeras causas de mortalidad y discapacidad a nivel mundial (Bertuccio et al., 2011; Garcia Gonzalez, 2013; Go et al., 2014). El abordaje de los factores de riesgo de ECV y la utilización de nuevos agentes terapéuticos han sido insuficientes para controlarla (Nabel & Braunwald, 2012). El principal mecanismo etiopatogénico relacionado con la ECV es la arteriosclerosis. La arteriosclerosis es una enfermedad inflamatoria sistémica, asociada al engrosamiento y cambios cualitativos de la pared arterial. Progresas de forma asintomática durante décadas y, en fases avanzadas, provoca consecuencias clínicas irreversibles, además de una elevada tasa de mortalidad (Asmar et al., 2001).

La actual estrategia poblacional para la prevención de la ECV, se basa en una evaluación multifactorial del riesgo cardiovascular (RCV) individual. Para ello, se utilizan diferentes escalas, que permiten clasificar al paciente en diferentes grados de riesgo (bajo, moderado y alto) y aplicar intervenciones dirigidas en función de ello (Perk et al., 2012). Estos algoritmos suponen una buena aproximación al RCV de pacientes de alto riesgo, en los que se adoptan medidas de prevención y actuaciones terapéuticas concretas. Sin embargo, la estimación puede resultar imprecisa en los sujetos clasificados como de riesgo bajo y moderado, donde se encuentra el 90% de la población mayor de 40 años, quienes acumulan la mayor incidencia de eventos vasculares (55-80%) (Grau & Marrugat, 2008). Debido a la falta de sensibilidad de las diversas escalas en estos grupos de riesgo, ha surgido la necesidad del desarrollo de nuevas herramientas para detectar marcadores intermedios de la enfermedad aterosclerótica en su fase asintomática o preclínica, denominada arteriosclerosis subclínica, y así optimizar la estratificación del RCV del individuo (Stone et al., 2014; Simon, Chironi, & Levenson, 2007). Las técnicas no invasivas más utilizadas en la detección de arteriosclerosis subclínica son: la ecografía carotídea para la medición del grosor de la íntima media carotídea (GIM) y detección de placas de ateroma,

el índice tobillo brazo (ITB), la tomografía axial computerizada (TAC) helicoidal para la cuantificación del calcio coronario (CCC), la velocidad de la onda de pulso (VOP) para la evaluación de la rigidez arterial (RA), la angio-RMN de distintos territorios vasculares y la valoración de la función endotelial por diferentes métodos (Bisoendial et al., 2002). Estas técnicas han demostrado su utilidad clínica en la estratificación de riesgo vascular (Den Ruijter et al., 2012) y se han incluido las guías de prevención cardiovascular de diversas sociedades científicas (Greenland et al., 2010), permitiendo mejorar la eficacia de las intervenciones sobre el paciente. Sin embargo, el elevado coste de los equipos, la escasa accesibilidad, las dificultades para la realización de la técnica e interpretación de los resultados y la exposición a radiaciones ionizantes, limitan su uso en la práctica clínica habitual (Vicente Díez, Lahoz Rallo, & Mostaza Prieto, 2006). No obstante, la ecografía carotídea, técnica rápida y barata, y la medición de la VOP con dispositivos sencillos, se posicionan actualmente como dos de las técnicas de mayor aplicabilidad clínica.

La medición del GIM carotídeo por ultrasonidos es uno de los métodos no invasivos más aceptado para la detección de la arteriosclerosis temprana, debido a que el inicio de la formación de la placa de ateroma se produce en la capa íntima de la pared arterial (Calmarza, Trejo, Lapresta, & Lopez, 2015). La ecografía carotídea es útil también en estadios avanzados de la enfermedad por la posibilidad de detección de placas de ateroma (Calmarza, Trejo, Lapresta, & Lopez, 2015; Greenland et al., 2010). El GIM y las placas de ateroma están considerados marcadores de RCV. Tienen alto valor predictivo de eventos cardiovasculares (Chambless et al., 1997; Lorenz, Markus, Bots, Rosvall, & Sitzer, 2007; Spence, 2012) y su uso en pacientes de riesgo intermedio consigue una mejora en la reclasificación del RCV de las diferentes escalas (Den Ruijter et al., 2012). El hallazgo de arteriosclerosis carotídea por estos métodos, se asocia con la presencia de aterosclerosis en otros territorios vasculares (Burke et al., 1995; Touboul et al., 2007) y con

otros marcadores de aterosclerosis subclínica como el CCC (Gronewold et al., 2014) o la VOP (Zureik et al., 2002).

La VOP es el método más utilizado para la evaluación de la RA, que es uno de los primeros cambios patológicos detectables dentro de la pared arterial (Van Bortel et al., 2012). Está considerada como marcador de RCV (Vlachopoulos, Aznaouridis, & Stefanadis, 2010). La aorta es el vaso sanguíneo más utilizado para su evaluación. La VOP de la aorta ha demostrado valor predictivo para el desarrollo de eventos cardiovasculares en pacientes con factores de riesgo tradicionales, permitiendo detectar a los de alto RCV (Cavalcante, Lima, Redheuil, & Al-Mallah, 2011). Se utilizan diferentes métodos para evaluar la VOP de la aorta. Entre ellos, se incluyen: la ecografía doppler, mecano-transductores de pulso, tonometría de aplanamiento, impedancia y oscilometría. La medición de la VOP desde el arco aórtico a la arteria femoral común (VOPc-f) se considera la prueba "gold standar" para medir la rigidez aórtica. El Complior® (Alam Medical, París, Francia) y SphygmoCor® (AtCor Medical, West Ryde, Australia) han sido los dispositivos más utilizados (Rajzer et al., 2008). El Complior® Analyse utiliza sensores de presión no invasiva y el tiempo de tránsito (TT) para medir la VOP (Asmar et al., 2001). SphygmoCor® Technology se centra en un algoritmo que obtiene la onda de presión en la aorta ascendente de una medida externa tomada en la arteria radial y, aunque basado en las presiones arteriales centrales, puede también medir la RA (Karamanoglu, O'Rourke, Avolio, & Kelly, 1993). Dichas técnicas tienen limitada su aplicación a la práctica clínica rutinaria por diversos motivos, siendo los principales: la complejidad de uso, la necesidad de tiempo prolongado para su realización, el elevado coste de los equipos y la incomodidad de algunos pacientes al exponer el área inguinal (Rajzer et al., 2008).

En la última década, se han desarrollado en algunos países asiáticos, predominantemente en Japón, dispositivos más sencillos para evaluar la RA. Determinan la VOP en arterias periféricas (brazos y piernas), estableciendo

nuevos parámetros de rigidez vascular (Tanaka et al., 2009). Estos aparatos han demostrado una eficacia comparable a la VOPcf y sus mediciones se consideran como un marcador de riesgo vascular aceptable (Tanaka et al., 2009; Jang, Ju, Huh, Kim, & Kim, 2014). No obstante, su significación fisiopatológica y su aplicación clínica están aún por definir (Shirai et al., 2011).

Nuestro grupo ha desarrollado un dispositivo denominado VOPITB (velocidad de onda de pulso índice tobillo brazo) que, empleando el método oscilométrico de manera sencilla, mide con precisión de forma independiente la VOP en brazos y piernas. VOPITB, validado previamente (Munoz-Tsorrero et al., 2014), permite realizar comparaciones entre la VOP de miembros superiores e inferiores y explorar la utilidad de diversos índices en la evaluación de la RA y la enfermedad arteriosclerótica.

II.- ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1. ARTERIOSCLEROSIS.

ENFERMEDAD ARTERIOSCLERÓTICA.

1.1. Generalidades.

La arteriosclerosis es un término empleado para denominar a cualquier endurecimiento con pérdida de la elasticidad arterial. La palabra procede de la conjunción de dos términos griegos: "arterio", que significa "arteria" y "sclerosis", que significa "cicatriz o rigidez" (Pickering, 1963). Lobstein, en el siglo XIX (1829) fue el primero en utilizarlo. Casi un siglo después, en 1904, Marchand introduce el término aterosclerosis, que significa endurecimiento con pérdida de elasticidad arterial como resultado de un depósito de material en sus paredes. Este depósito conforma progresivamente la placa de ateroma, considerada lesión fundamental de la arteriosclerosis. Aschoff, en 1932, describe por primera vez los cambios histológicos del proceso arteriosclerótico, que estimularían el desarrollo de placas de ateroma. Dichas lesiones, afectarían de forma difusa y heterogénea al territorio vascular arterial.

Rudolf Virchow, en 1856, define a esta enfermedad como un proceso inflamatorio. Desde entonces, existen numerosas teorías etiopatogénicas sobre ella. Las más aceptadas son: la teoría lipídica, la inflamatoria, redefinida posteriormente con el concepto de "disfunción endotelial" y la infecciosa, que incluye a la bacteria *Chlamydia Pneumoniae* (Lozano Sánchez, 2014).

Aunque su descubrimiento tuvo lugar en el siglo XIX, la arteriosclerosis no es una enfermedad moderna. Así lo demuestran trabajos científico-arqueológicos recientes, que encuentran la presencia de aterosclerosis en culturas preindustriales e incluso preagrícolas (Thompson et al., 2013).

La arteriosclerosis es definida actualmente como una enfermedad inflamatoria, adquirida, de carácter progresivo, asociada al engrosamiento y otros cambios cualitativos de la pared arterial, que afecta a todo el árbol arterial. En su desarrollo intervienen múltiples factores: genéticos, moleculares, hemodinámicos y ambientales. La enfermedad arteriosclerótica se inicia desde la infancia y progresa de forma asintomática a lo largo de décadas (Strong et al., 1999). En este estadio se denomina aterosclerosis subclínica (Toth, 2008). En fases avanzadas se forma la placa de ateroma, que puede producir una obstrucción vascular parcial o completa y provocar un evento isquémico, ocasionando alta morbimortalidad (Go et al., 2014). La prevención primaria de la enfermedad debe comenzar, por tanto, desde la infancia, favoreciendo la adquisición de estilos de vida saludables. La detección precoz de la aterosclerosis subclínica sería de utilidad para un abordaje temprano (Simon, Chironi, & Levenson, 2007).

La arteriosclerosis produce una afectación de las arterias coronarias, cerebrales y periféricas, causando las enfermedades cardiovasculares (ECV) (Erbel & Budoff, 2012). Las ECV son definidas como aquellas enfermedades que afectan al corazón o a los vasos sanguíneos. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (WHO, 2015), comprende las siguientes patologías: cardiopatía isquémica, ictus y arteriopatía periférica. Las ECV, como expresión clínica de la enfermedad arteriosclerótica, son uno de los principales problemas de salud en los países desarrollados y la causa de mortalidad y discapacidad más común a nivel mundial. La incidencia de mortalidad por ECV ha disminuido durante las últimas décadas, debido al abordaje precoz de los factores de riesgo vascular y a la utilización de nuevos agentes terapéuticos (Bertuccio et al., 2011; Garcia Gonzalez, 2013; Go et al., 2014; Nabel & Braunwald, 2012). Según los datos del Instituto Nacional de Estadística, en España, las muertes por ECV se han reducido en aproximadamente unas 3.500 entre los años 2009 y 2013. En Extremadura, se comunica una disminución de 50 muertes por ECV en este mismo periodo.

No obstante, estos esfuerzos han resultado insuficientes para controlarla. Así, en el año 2013 se produjeron casi 45.000 muertes por ECV en España y de ellas, 1.578 en Extremadura. Estos datos reflejan el gran impacto de este problema de salud.

2. PATOGÉNESIS DE LA ARTEROSCLEROSIS.

2.1 Introducción.

La aterogénesis inicia su proceso en la infancia, donde aparecen las primeras lesiones, llamadas estrías grasas por su aspecto macroscópico. Posteriormente, la enfermedad evoluciona y produce lesiones más avanzadas, conformando la placa de ateroma, que es la lesión fundamental de la aterosclerosis. En determinadas circunstancias, la placa de ateroma puede desprenderse y producir fenómenos trombóticos, dando lugar a eventos isquémicos vasculares agudos como el ictus o el infarto agudo de miocardio.

2.2 Formación de estría grasa.

Las estrías grasas consisten en un engrosamiento focal de la capa íntima arterial (la más interna de la pared arterial), con un aumento de células musculares lisas (CML) y de matriz extracelular. Hay acumulación de lípidos intracelulares y extracelulares (lipoproteínas LDL, VLDL, HDL y apolipoproteína E), macrófagos y linfocitos T (LT).

El endotelio, capa unicelular que tapiza el interior de todos los vasos sanguíneos, tiene como funciones principales: mantener la homeostasis de la pared vascular, regular la secreción de distintas sustancias vasoactivas, intervenir en la modulación del tono vasomotor, controlar el intercambio de sustancias entre el espacio extravascular e intravascular y controlar la activación plaquetaria y la proliferación del músculo liso (Pries & Kuebler, 2006). La disfunción endotelial, en probable relación con la pérdida de la capacidad para producir y liberar sustancias como el óxido nítrico, con propiedades vasodilatadoras, antiinflamatorias y de inhibición de la agregación plaquetaria, es el primer paso para el desarrollo de la arteriosclerosis. Esta disfunción parece ser la vía final común para la mayoría

de factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo, obesidad y edad avanzada, entre otros) (Drexler & Hornig, 1999). El endotelio disfuncionante, más permeable, permite el paso de lipoproteínas, especialmente a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que se acumulan en la capa íntima vascular y se oxidan por la interacción con los proteoglicanos de la matriz extracelular. Las LDL oxidadas estimulan la liberación de sustancias proinflamatorias, citocinas y factores de crecimiento, provocando la migración y adhesión a la íntima de monocitos y linfocitos T. Posteriormente, los monocitos se transforman en macrófagos, que captan las moléculas lipídicas acumuladas en la capa íntima y se convierten en células espumosas. Estas células se replican y se acumulan en este espacio (Libby, Ridker, Hansson, & Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis, 2009). Durante la formación de la estría grasa, se produce también la adherencia y agregación de las plaquetas, junto con la migración de las CML a la pared vascular. Las CML que se encuentran dentro de la capa profunda de la estría grasa son susceptibles a la apoptosis. Estos cambios, asociados a una mayor acumulación de macrófagos y microvesículas, que pueden calcificarse, contribuyen a la transición de estría grasa a placa aterosclerótica, lo cual supone la siguiente fase en el desarrollo del proceso arteriosclerótico (Kockx et al., 1998).

La infección crónica por diferentes patógenos, como la *Chlamydia pneumoniae*, el *Helicobacter Pylori* y el Herpes Simplex, entre otros, se ha relacionado también con el inicio del proceso arteriosclerótico (Nichol et al., 2003).

2.3 Placa de Ateroma. Evolución y desarrollo.

La placa de ateroma es la lesión elemental de la arterioesclerosis. Está compuesta por núcleo y una cápsula fibrosa. Se desarrollan con más frecuencia en las zonas de flujo turbulento, especialmente tras el nacimiento de ramas y bifurcaciones arteriales (Libby et al, 2008).

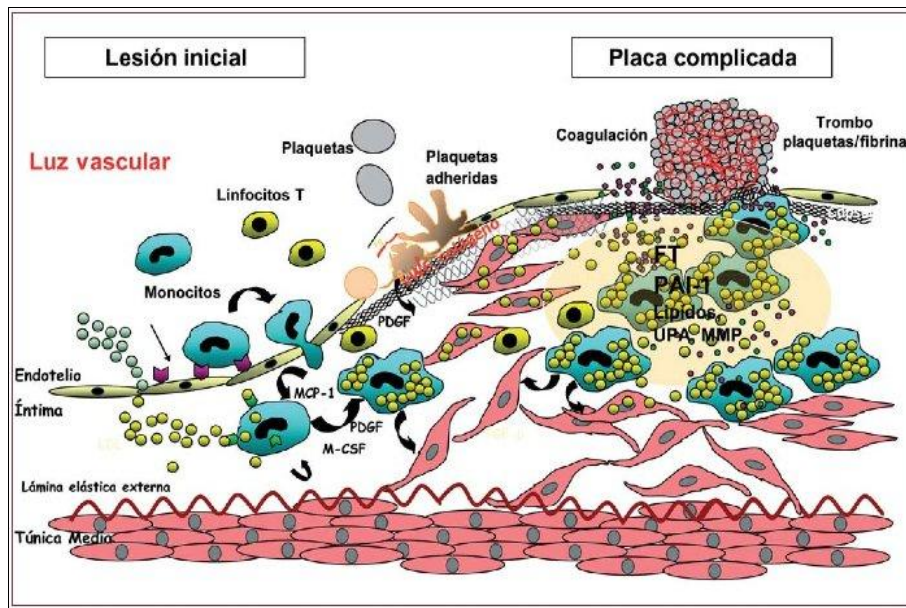


Figura 1. Evolución de la placa a nivel celular. FT: factor tisular; M-CSF: factor estimulador de colonias de macrófagos; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos; MMP: metaloproteinasas; PAI-1: inhibidor del plasminógeno tipo-1 activado; PDGF: factor de crecimiento plaquetario; UPA: activador del plasminógeno tipo urocina. Tomada de Badimon L, et al (2009).

Las células espumosas elaboran numerosas sustancias proinflamatorias, que mantienen un estímulo quimiotáctico para leucocitos, aumentan la expresión de receptores de adhesión para LDL oxidadas, promueven la replicación de macrófagos y regulan la acumulación de CML en la íntima. Las LDL oxidadas, junto con otras moléculas, activan a los linfocitos T, quienes colaboran en el proceso anterior y además, elaboran sustancias responsables de la citolisis y apoptosis de los macrófagos, CML y células endoteliales. Esto conforma el núcleo de la placa de ateroma. En este punto, las CML de la capa media arterial migran a la íntima donde se replican y acumulan. Posteriormente sufren apoptosis y citólisis produciendo abundante matriz extracelular. La proliferación de CML hace que se forme una cápsula fibrosa alrededor del núcleo, rico en lípidos y restos celulares necróticos, aumentando su resistencia a la ruptura (Figura 1). Se forma así la placa de

ateroma estable, que se puede calcificar por acción de las citoquinas segregadas por las CML (Sanz, Moreno, & Fuster, 2012). Paralelamente al proceso anterior, se desarrolla una microvasculatura en el interior de la placa a partir de la vasa vasorum de la capa adventicia arterial (capa más externa), que favorece su crecimiento y puede generar una hemorragia intraplaca si se rompe (Heistad, Marcus, Larsen, & Armstrong, 1981).

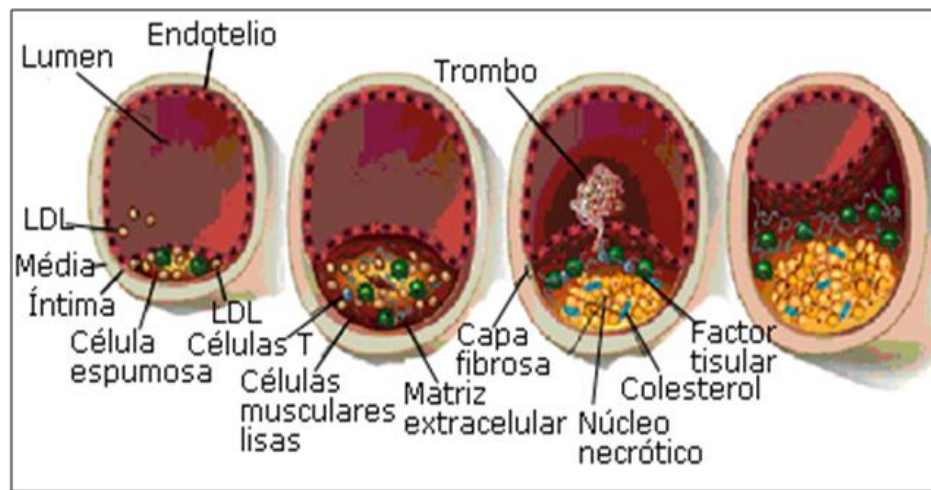


Figura 2. Evolución de la placa aterosclerótica. Tomado de Rader, DJ Daugherty A. (2008)

2.4 Rotura de la placa. Trombosis

Los procesos inflamatorios sistémicos estimulan la progresión de la placa de ateroma, que inicialmente es excéntrica. No se manifiestan signos de hipoperfusión distal hasta que la placa no ocupa el 60-70% de la luz vascular (Libby et al, 2011). En determinadas circunstancias se puede dañar la estabilidad de la placa de ateroma, produciendo su ruptura y exposición del núcleo a la circulación. Se forma así un trombo intraluminal que puede desencadenar un accidente vascular agudo (Schaar et al., 2004) (Figura 2).

Existen diferentes causas asociadas a la ruptura de la placa de ateroma (Falk, 2006):

- Causas estructurales, por la presencia de un núcleo frágil rico en lípidos (grande y blando) o una capa fibrosa débil (delgada y pobre en colágeno).
- Causas celulares, por el aumento de fragilidad de la placa debido a la disminución de CML y acumulación de macrófagos.
- Causas funcionales, por la alteración en las síntesis de la matriz (deficiencias en CML) y la liberación de metaloproteinasas por los macrófagos.
- Causas del remodelado celular, por aumento en el exterior de la placa de ateroma.

Los síndromes coronarios y cerebrovasculares agudos son debidos generalmente a la ruptura de las placas de ateroma con menos de un 50 % de estenosis (Little et al., 1988).

3. FACTORES DE RIESGO DE ARTERIOSCLEROSIS.

3.1. Introducción.

La aterosclerosis, al igual que otras muchas enfermedades crónicas, es resultado de la interacción de la carga genética individual con factores de riesgo ambientales. En epidemiología, factor de riesgo es definido como toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud. Gracias a grandes estudios prospectivos como el de Framingham, conocemos que la arteriosclerosis es consecuencia de la exposición prolongada de un individuo a una serie de factores de riesgo, identificados hace varias décadas. Entre los factores de riesgo principales, se encuentran: la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM), la dislipemia, el tabaquismo, los antecedentes familiares de ECV precoz, la edad y el sexo. Otros factores de riesgo que influyen en el desarrollo de enfermedad aterosclerótica son: la dieta, la obesidad, el ejercicio, el consumo de alcohol y los factores psicosociales. En los últimos años, se han añadido a los anteriores, los llamados factores de riesgo emergentes, que se definen como aquellos factores que no desempeñan un papel causal directo de la ECV, pero pueden representar una variable subrogada del proceso biológico. Son, principalmente, marcadores inflamatorios. Existen estudios que demuestran una mejora la predicción de las ECV con el uso de dichos marcadores (Ridker, 1999; Brotons et al, 2012).

La presencia de factores de riesgo establecidos acelera el desarrollo de la arteriosclerosis y se asocia con un aumento de ECV (Canto et al., 2011). Su detección y abordaje precoz es importante en la prevención y tratamiento de la enfermedad aterosclerótica (Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents &

National Heart, Lung, and Blood Institute, 2011) para evitar sus deletéreas complicaciones (Ridker, 1999).

3.2. Hipertensión Arterial.

La HTA es definida como una tensión arterial (TA) igual o mayor de 140/90 mm Hg (James et al., 2014). Es uno de los factores de riesgo de ECV más importante cuantitativamente.

La hipertensión es un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de eventos cardiovasculares. Se estima que la HTA está relacionada con el 54% de los ictus y con el 47% de los eventos coronarios isquémicos (Lawes, Vander Hoorn, Rodgers, & International Society of Hypertension, 2008). La presencia de HTA aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular periférica (Lloyd-Jones, Leip, Larson, Vasan, & Levy, 2005).

La prevalencia de HTA ha aumentado ligeramente en los últimos años, probablemente por el envejecimiento poblacional. No obstante, un 20% de los pacientes desconoce su enfermedad. Aunque el control de las cifras tensionales ha mejorado en los últimos años, se consigue en menos de la mitad de los pacientes hipertensos (Lloyd-Jones, Leip, Larson, Vasan, & Levy, 2005).

3.3. Dislipemia.

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos son un importante factor de riesgo y desempeñan un papel significativo en el desarrollo de la arteriosclerosis (Núñez-Cortés et al, 2011).

Los lípidos son compuestos insolubles en agua que son transportados en sangre unidos a una proteína (apolipoproteína), formando macromoléculas llamadas lipoproteínas. Su concentración sanguínea viene determinada fundamentalmente por factores genéticos y dietéticos, aunque también influyen factores ambientales, tales como el ejercicio físico y el tabaquismo. Basándose en las características fisicoquímicas de las lipoproteínas, estas partículas han sido clasificadas por su tamaño y concentración en:

- Quilomicrones: partículas muy grandes que transportan los lípidos de la dieta. Están asociados con una variedad de apolipoproteínas, incluyendo A-I, A-II, A-IV, B-48, CI, C-II, C-III, y E.

- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL): transportan los triglicéridos endógenos y en menor grado el colesterol. Las principales apolipoproteínas asociadas con VLDL son B-100, CI, C-II, C-III, y E.

- Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL): transportan ésteres de colesterol y triglicéridos. Se asocia con las apolipoproteínas B-100, CIII, y E.

- Lipoproteínas de baja densidad (LDL) llevan ésteres de colesterol y se asocian con las apolipoproteínas B-100 y C-III.

- La lipoproteína de alta densidad (HDL): transportan ésteres de colesterol. Estas partículas se asocian con las apolipoproteínas A-I, AII, CI, C-II, C-III, D, y E.

Existe una lipoproteína llamada Liproteína (a) o Lp (a), diferente de las clásicamente conocidas y clasificadas en función de su densidad. Está constituida por la asociación de una partícula de LDL y una proteína denominada Apo (a) y se ha relacionado con el desarrollo prematuro de arteriosclerosis.

Las anomalías en el metabolismo de lipoproteínas son a menudo de origen genético. Se observa un trastorno familiar en más del 70% de los pacientes con dislipemia y en casi la mitad de los que padecen ECV (Canto et al., 2011).

Numerosos estudios epidemiológicos han encontrado asociación entre un mayor riesgo de aterosclerosis y ECV con las distintas anomalías lipídicas: colesterol total y LDL elevado, disminución de HDL, hipertrigliceridemia, aumento del colesterol no HDL, aumento de Lp(a) y partículas pequeñas y densas de LDL (Emerging Risk Factors Collaboration et al., 2010; Rosenson et al., 2011; Hurt-Camejo, Olsson, Wiklund, Bondjers, & Camejo, 1997; Kawakami et al., 2008; Masuoka et al., 2000; Stamler, Wentworth, & Neaton, 1986).

La prevalencia de dislipemia es muy elevada en pacientes con enfermedad coronaria prematura (Genest et al., 1992).

El resultado de los distintos ensayos de intervención ha demostrado que la hipercolesterolemia es uno de los principales FR modificables de ECV. La disminución en los niveles de colesterol total y LDL reduce los eventos coronarios y la mortalidad CV, tanto en prevención primaria, como en secundaria (Labarthe, 1998).

3.4. Diabetes Mellitus.

La diabetes es un factor de riesgo bien establecido de desarrollo de aterosclerosis y ECV. La causa más frecuente de muerte en los enfermos diabéticos son las complicaciones cardiovasculares de enfermedad aterosclerótica. Las lesiones ateroscleróticas de los diabéticos tienen características específicas: inicio más precoz, desarrollo rápido de las

lesiones, menor expresividad clínica, afectación generalizada y más grave y una mayor frecuencia de placas inestables (Ascaso et al, 2004).

La dislipemia diabética (Carmena et al, 1999), se caracteriza, principalmente, por la asociación de hipertrigliceridemia, disminución de los niveles de HDL, aumento moderado de LDL (predominio de partículas LDL pequeñas y densas) y el aumento de la apoproteína B. Se asocia a una mayor prevalencia de HTA, obesidad, microalbuminuria, hiperhomocisteinemia, síndrome metabólico y tabaquismo. Estas características son las que determinan el mayor factor de riesgo aterogénico en el paciente diabético (Emerging Risk Factors Collaboration et al., 2009).

3.5 Tabaquismo.

El tabaquismo es un factor de riesgo mayor, independiente, causal y prevenible para el desarrollo de enfermedad aterosclerótica (Howard et al., 1998). Se ha demostrado que el tabaquismo aumenta el riesgo de mortalidad cardiovascular y de desarrollo de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y vasculopatía periférica (Rodríguez-Artalejo et al., 2011). En enfermos con eventos coronarios que no abandonaron el hábito tabáquico, aumentó la frecuencia de reinfartos y muerte (Goldenberg et al., 2003).

La nicotina, el monóxido de carbono y la formación de radicales libres del tabaco producen cambios en el metabolismo lipídico (elevación de LDL, aumento de triglicéridos y descenso de HDL), aumento de la resistencia a la insulina, incremento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, originando estados protrombóticos y una disfunción endotelial de la pared vascular. Todos estos mecanismos y factores se encuentran implicados en el proceso aterogénico (Johnson et al., 2010).

Aunque parece existir una relación dosis-dependiente entre el consumo de tabaco y la enfermedad cardiovascular, también se produce un aumento del riesgo con un consumo menor (Tolstrup et al., 2014).

3.6. Antecedentes familiares.

La historia familiar de aterosclerosis es un factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria, sobre todo entre los más jóvenes con historia familiar de enfermedades prematuras. En la ECV, el factor familiar parece ir asociado a modos de estilos de vida (tabaco, alcohol y dieta) y a factores de riesgo para enfermedad aterosclerótica (HTA, DM y obesidad), junto con la influencia de condicionantes ambientales y genéticos (Carballo et al, 2012).

Se debe considerar de mayor riesgo CV a un paciente con un familiar de primer grado que haya presentado un evento CV o muerte por enfermedad aterosclerótica antes de los 55 años en hombres o 65 en mujeres (Bachmann, Willis, Ayers, Khera, & Berry, 2012).

3.7. Edad y género.

La prevalencia de cualquier enfermedad vascular aumenta significativamente con cada década de la vida, con lo que la edad parece contribuir al desarrollo de ECV (Savji et al., 2013).

En varios estudios poblacionales se ha identificado al sexo masculino como factor de riesgo predictor de enfermedad coronaria y mortalidad relacionada con patologías cardíacas (Charchar et al., 2012; Kappert et al., 2012).

3.8. Dieta.

El consumo de frutas, verduras y hortalizas se ha relacionado inversamente con el riesgo de enfermedad cerebrovascular y patología coronaria cardiaca (Dehghan et al., 2012). Parece existir una asociación entre el alto consumo de fibra y la reducción de ECV (Dauchet, Amouyel, & Dallongeville, 2005).

Se ha demostrado una relación directa entre las ECV y una dieta de alto índice glucémico (Dong, Zhang, Wang, & Qin, 2012).

El consumo excesivo de grasas saturadas y trans (margarinas y grasas vegetales hidrogenadas) contribuye a la aparición de enfermedad coronaria (Hu et al., 1997). Asimismo, aunque existe controversia, la carne roja y procesada se asocia a mayor mortalidad CV (Wolk et al., 1999).

3.9. Ejercicio.

La actividad física regular en grado moderado disminuye el riesgo de ECV (Paffenbarger et al., 1993) y tiene un efecto protector contra la enfermedad coronaria y la mortalidad por cualquier causa (Barlow et al., 2012).

3.10. Alcohol.

Un consumo moderado de alcohol produce beneficios sobre la mortalidad, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo (Kloner & Rezkalla, 2007). Existen datos epidemiológicos que indican que la ingesta moderada de alcohol tiene efecto protector sobre la enfermedad cardiaca coronaria (O'Keefe, Bybee, & Lavie, 2007).

3.11. Obesidad.

La obesidad es definida como un índice de masa corporal (IMC) por encima de 30kg/m². Se clasifica según el IMC en Obesidad Tipo I (30,0 a 34,9), Obesidad Tipo II (35,0 a 39,9) y Obesidad Tipo III (≥ 40). Está asociada a factores de riesgo ateroesclerótico, ECV y enfermedad coronaria, como la HTA, la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia (Tirosh et al., 2011). Distintos estudios muestran una relación lineal continua entre un mayor IMC y mayor riesgo de ECV (Jensen et al., 2014). El aumento de IMC es buen predictor de ECV y DM. Esta predicción mejora cuanto mayor es la grasa de localización abdominal, que caracteriza a la obesidad central y se determina mediante el perímetro abdominal (PAbd). Los valores de referencia considerados normales son: menos de 94 cm en hombres y menos de 80 cm en mujeres. Con un valor superior se considera aumentado el riesgo para DM, HTA, dislipemia y ECV (Mancia et al., 2013).

3.12. Factores Psicosociales.

Los factores psicosociales pueden contribuir al desarrollo temprano de la arteriosclerosis y ECV. La asociación entre el estrés psicológico y la arteriosclerosis puede darse de forma directa, a través de daño del endotelio, e indirecta, por un empeoramiento o aparición de los factores de riesgo tradicionales como el tabaquismo, la HTA y el metabolismo de los lípidos. Diversos estudios demuestran una correlación entre depresión, ansiedad, ira y estrés con eventos cardiovasculares (Kop et al., 2001; Surtees et al., 2008).

3.13. Marcadores Inflamatorios.

Se han descrito numerosos marcadores inflamatorios en relación con arteriosclerosis. Entre ellos se encuentran la Proteína C Reactiva (PCR), Interleucina 6, Mieloperoxidasa, Amiloide A, Cistacina C, niveles elevados de

leucocitos, interleucina-18, factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento transformante beta, molécula de adhesión intercelular-1, P-selectina, catepsina S, etc. El hallazgo de estos marcadores demuestra el estado de inflamación crónica que parece existir en la enfermedad aterosclerótica. No obstante, no son de uso rutinario en la práctica clínica habitual (Myers et al, 2009).

4. DIAGNÓSTICO DE ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA.

4.1. Introducción.

El manejo de la enfermedad aterosclerótica unas décadas atrás, estaba centrado en un diagnóstico tardío de una enfermedad ya avanzada. Mediante la historia clínica y la realización de pruebas funcionales y anatómicas, como la angiografía (técnica radiológica utilizada para obtener imágenes de las diversas partes del aparato vascular), se investigaba el grado de significación obstructiva de las lesiones arteriales. De acuerdo con los hallazgos, se aplicaban las actuaciones específicas para solucionar las complicaciones de la enfermedad.

La actual estrategia poblacional para la prevención de la enfermedad arteriosclerótica se basa en una evaluación multifactorial del riesgo, utilizando intervenciones dirigidas en función del resultado. La herramienta más empleada son las escalas de riesgo, que clasifican a los pacientes según grados: bajo, moderado y alto. Sin embargo, su valor predictivo es modesto, ya que la mayoría de los eventos vasculares suceden en individuos clasificados como de riesgo bajo o moderado (Grau & Marrugat, 2008).

Se han desarrollado nuevas técnicas que puedan valorar objetivamente la magnitud de la arteriosclerosis antes de provocar manifestaciones clínicas. Esta fase asintomática o preclínica de la enfermedad se denomina arteriosclerosis subclínica. Las técnicas no invasivas que mayor utilidad han demostrado en la detección de la aterosclerosis subclínica son: el ITB, la CCC, la ecografía carotídea, para medir el GIM y detectar las placas de ateroma, y la VOP para la evaluación de la RA. El uso de estas técnicas favorece una intervención precoz sobre la enfermedad arteriosclerótica (Perk et al., 2012).

4.2. Tablas de riesgo vascular.

4.2.1. Introducción.

Las tablas de riesgo vascular son métodos simplificados de estimación de RCV, basados en ecuaciones matemáticas y modelos multifactoriales, procedentes de distintas cohortes poblacionales seguidas durante un período de tiempo, generalmente 5-10 años. En la última década, a partir de estudios prospectivos, se han desarrollado múltiples modelos para estimar el RCV de los pacientes y aplicar intervenciones más eficaces (Perk et al., 2012). Sin embargo, tienen grandes limitaciones. Pueden infraestimar el riesgo en los pacientes clasificados como de riesgo moderado, quienes por ser el grupo más prevalente presentan mayor número de eventos cardiovasculares (Berry et al., 2009), y en pacientes con factores no contemplados en las tablas de riesgo (Lloyd-Jones et al., 2010). Esta estrategia puede conducir a un abordaje tardío e incompleto de la enfermedad (Thavendiranathan, Bagai, Brookhart, & Choudhry, 2006).

4.2.2. Tabla de Framingham.

La escala original de RCV de Framingham fue publicada en 1998. Se elaboró a partir de una población en su mayoría de raza caucásica y origen europeo (Wilson et al., 1998). Estudios posteriores sugieren que son útiles en la predicción de eventos cardiovasculares en las mujeres y hombres de raza blanca y negra (D'Agostino RB, Grundy, Sullivan, Wilson, & CHD Risk Prediction Group, 2001). En su primera publicación y en la revisión posterior del año 2002 no se incluyen algunas de las manifestaciones y consecuencias importantes de la aterosclerosis, como el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio, la claudicación intermitente y la insuficiencia cardiaca. Posteriormente fueron añadidos en la escala de RCV global de Framingham de 2008, demostrando así mayor capacidad de predicción de ECV (D'Agostino RB et al., 2008). Las variables utilizadas en esta última

revisión son las siguientes: edad, sexo, colesterol total (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), PAS (mmHg), tratamiento antihipertensivo, DM y tabaquismo. Los objetivos CV finales evaluados son: muerte por enfermedad cardio y cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, ictus transitorio, enfermedad vascular periférica e insuficiencia cardiaca.

Existe una adaptación validada para la población española llamada REGICOR. Permite estimar el riesgo de un acontecimiento coronario (angina, infarto de miocardio con o sin síntomas, mortal o no) a 10 años en sujetos de entre 35 y 74 años de edad (Marrugat et al., 2011).

4.2.3. Tabla Score (Systematic Coronary Risk Evaluation).

El método SCORE está basado en 12 estudios de cohortes europeas, con 205.178 individuos de 24 a 75 años de edad (Conroy et al., 2003). Estima el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular a 10 años en sujetos de 40 a 65 años. Las variables utilizadas son las siguientes: edad, sexo, PAS, colesterol total, colesterol HDL y tabaquismo activo. Los objetivos CV evaluados son: muerte por enfermedades coronarias cardiacas, arritmias, insuficiencia cardiaca, accidente cerebrovascular, aneurisma de aorta y enfermedad vascular periférica. Un aspecto único del SCORE es que se desarrollaron, debido a la variabilidad geográfica Europea de RCV, dos modelos, uno para países de alto riesgo y otro para los de riesgo bajo. La población española estaría incluida en este último (Conroy et al., 2003). La guía de práctica clínica sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología (Graham et al., 2007) recomienda su uso desde el 2007. En este mismo año se publicó una adaptación para la población española (Sans, Fitzgerald, Royo, Conroy, & Graham, 2007).

4.2.4. Otras tablas de riesgo cardiovascular.

Se han desarrollado en los últimos años nuevas tablas adaptadas a poblaciones concretas, que modifican variables de los modelos anteriores. El QRISK (Hippisley-Cox et al., 2007), el Reynolds CVD Risk Score (Cook et al., 2012), la calculadora de riesgo de la ACC/AHA (Goff et al., 2014), JBS3 Risk Score (JBS3 Board, 2014) y el MESA Risk Score (McClelland et al., 2015) son algunas de ellas. Estos algoritmos no han conseguido superar todas las limitaciones para la estimación de RCV de las escalas existentes.

4.3. Índice tobillo-brazo.

El ITB es un parámetro que muestra la relación existente entre la PAS de extremidades superiores e inferiores. Es un método no invasivo, sencillo y económico utilizado para la detección de enfermedad arterial periférica (EAP), con alta sensibilidad y especificidad (Fowkes, 1988). La EAP es un importante predictor de morbimortalidad cardiovascular, que no tiene expresión clínica en muchos casos. El ITB permite detectarla de forma temprana, cuando aún es asintomática. Actualmente, está considerado como marcador de aterosclerosis subclínica (Hirsch et al., 2001) y predictor de enfermedad cardiovascular, incluso en sujetos asintomáticos (Criqui et al., 2010). Un valor de ITB patológico se ha asociado con la presencia de arteriosclerosis en otros territorios vasculares. El riesgo atribuible al ITB es independiente de la edad, sexo y otros FRCV. (Agnelli, Cimminiello, Meneghetti, Urbinati, & Polyvascular Atherothrombosis Observational Survey (PATHOS) Investigators, 2006).

La determinación del ITB requiere un esfigmomanómetro manual y un doppler portátil con sonda de 8 MHz para la toma de presión arterial. Con el sujeto en decúbito supino, se evalúa la PAS en las arterias braquiales de los 2 brazos y en las arterias tibial posterior y pedia de ambas piernas. El índice se calcula mediante la división del valor más elevado de los obtenidos en cada

una de las piernas y el valor más alto de los brazos. Se determina un ITB para cada una de las piernas, escogiendo el inferior de esos 2 valores (Novo-Garcia, Ciria-Uriel, Novo-Garcia, & Nino-de Mateo, 2012).

Se considera normal un valor de ITB entre 0.9 y 1.4. Un ITB menor o igual a 0,9 es diagnóstico de EAP e indicador de alto riesgo y elevada mortalidad cardiovascular (O'Hare, Katz, Shlipak, Cushman, & Newman, 2006). Un ITB igual o superior a 1,4 indica vaso arterial no compresible, diagnostica calcificación arterial e incrementa la posibilidad de morbimortalidad cardiovascular en relación a los pacientes con ITB normal (Resnick et al., 2004).

A pesar de que el ITB es una prueba no invasiva, barata, accesible y fácil de realizar por personal entrenado, no representa una determinación rutinaria en la práctica clínica habitual, quizás debido a que se requieren dispositivos específicos, entrenamiento y un consumo de tiempo de aproximadamente 30 minutos, que no es viable ante una elevada presión asistencial. Alguno de los inconvenientes se han intentado solventar con la utilización de manguitos automáticos de método oscilométrico en sustitución de la sonda ultrasónica (Novo-Garcia, Ciria-Uriel, Novo-Garcia, & Nino-de Mateo, 2012). A pesar de ser un reconocido marcador de aterosclerosis subclínica, supone un indicador de arteriosclerosis avanzada (Criqui et al., 2010).

4.4. Cuantificación del Calcio Coronario.

La presencia de calcio arterial coronario es un marcador sensible de aterosclerosis, incluso en etapas subclínicas, así como un indicador de cambios crónicos arterioscleróticos en la pared arterial coronaria (Rumberger, Simons, Fitzpatrick, Sheedy, & Schwartz, 1995). Su magnitud y progresión se ha asociado con el pronóstico clínico de la enfermedad (Rennenberg et al.,

2009). La CCC es un predictor potente de eventos cardiovasculares (Budoff et al., 2002; Polonsky et al., 2010) y mejora la estratificación de RCV al añadirlo a escalas tradicionales, sobre todo, en población de riesgo intermedio. Su uso en estos pacientes está recomendado por algunas guías de prevención cardiovascular (Perk et al., 2012; Anderson et al., 2013; Goff et al., 2014).

La tomografía computarizada de haz de electrones (electron-beam) y la tomografía axial computarizada multicorte (TCMC) son las dos técnicas empleadas para la estimación directa y la CCC. Aunque la electron-beam es considerada la prueba diagnóstica "gold standard", la TCMC es la más utilizada, tiene buena correlación con la anterior y mayor reproducibilidad (Schmermund, Erbel, Silber, & MUNICH Registry Study Group. Multislice Normal Incidence of Coronary Health, 2002).

El nivel de calcio coronario se cuantifica utilizando el "Score Cálculo" (SC) de Agatston. Consiste en medir el área total de placa coronaria calcificada en píxeles, corte por corte, asignándole una puntuación (score) que permite estimar la cantidad de calcio en las coronarias. El método ha sido validado en distintas poblaciones. Posee una adecuada correlación lineal con el riesgo de futuros eventos coronarios. Los pacientes con SC altos tienen mayor probabilidad de presentar eventos cardiovasculares que aquellos sin calcio coronario o SC bajos (Agatston et al., 1990).

El SC y la carga aterosclerótica se relacionan con las siguientes puntuaciones: carga aterosclerótica coronaria mínima, si el SC se encuentra entre 0 y 10, leve con SC entre 11 y 100, moderada con un SC entre 101 y 400, y severa con un SC mayor de 400 (Schmermund, Erbel, Silber, & MUNICH Registry Study Group. Multislice Normal Incidence of Coronary Health, 2002).

La edad, como factor principal, y el sexo determinan la prevalencia y extensión de la calcificación coronaria, con lo que la precisión diagnóstica

puede mejorar mediante el uso de valores de referencia por edad y género (Detrano et al., 1996). El SC detectado por TAC es muy sensible a la presencia de estenosis de más del 50%, pero sólo moderadamente específico, especialmente en individuos mayores de 60 años de edad (Budoff et al., 2002).

Los principales inconvenientes de este método son la exposición a radiaciones ionizantes, así como el coste y el manejo de los equipos, que dificultan su uso rutinario (Weber et al., 2015).

4.5. Ecografía carotídea.

4.5.1. Grosor de íntima media y placa de ateroma.

La ecografía carotídea es una técnica no invasiva, relativamente rápida y accesible, que evalúa el GIM y la presencia de placas de ateroma en el territorio vascular carotídeo.

El GIM es definido ecográficamente como la distancia existente entre la interfase luz-íntima y media-adventicia de la pared carotídea. La placa de ateroma comienza su formación en la capa íntima arterial por lo que la medición del GIM es considerado un método de evaluación temprana de aterosclerosis (Wendelhag, Gustavsson, Suurkula, Berglund, & Wikstrand, 1991). Su valor puede expresarse como GIM medio o GIM máximo. El GIM medio hace referencia al valor medio de múltiples mediciones realizadas en un mismo segmento arterial. El GIM máximo es el valor máximo de entre todas las mediciones realizadas en el mismo segmento. El GIM medio es más sencillo, rápido y reproducible. Parece estar menos influenciado por la presencia de placas de ateroma.

La medición del GIM se puede realizar en distintos segmentos

arteriales. El segmento carotídeo más fácilmente accesible y con mejor reproducibilidad es la arteria carótida común (ACC) (Touboul et al., 2007). Generalmente, se realiza de forma bilateral, en su pared posterior a lo largo de un mínimo de 10 mm y a 10 mm del bulbo carotídeo (BC) en una zona libre de placas de ateroma. Se puede determinar de modo manual o semi-automático, dependiendo del dispositivo de ultrasonidos disponible, siendo reproducibles ambos métodos (Stein et al., 2008). Los valores del GIM son dependientes de la edad y el sexo, por lo que se recomienda utilizar tablas de referencia poblacionales para establecer la normalidad del valor medido. Se considera patológico un valor por encima del percentil 75, indicando que el individuo tiene una aterosclerosis subclínica avanzada y por tanto, mayor RCV (Stein et al., 2008). Otros autores proponen como valor patológico una $GIM \geq 0.9$ mm (Price, Tzoulaki, Lee, & Fowkes, 2007).

La placa de ateroma se diagnostica ecográficamente ante la presencia de alguno de los siguientes hallazgos (Touboul et al., 2012):

- Estructura focal que invade el lumen arterial al menos 0,5 mm.
- Un valor ≥ 50 % de la medición del GIM circundante.
- Un engrosamiento $>1,5$ mm medido desde la interfase media adventicia a la interfase íntima-lumen.

Para la detección de las placas de ateroma se exploran los segmentos carotídeos ecográficamente accesibles (ACC, BC, arteria carótida interna (ACI) y arteria carótida externa (ACE)) (Touboul et al., 2007). Los criterios para la evaluación de las placas de ateroma son heterogéneos en los diferentes estudios. Mientras que en unos se valora su presencia o ausencia (Polak et al., 1993), en otros se considera el número de placas existente en los distintos segmentos (Hollander et al., 2002) o la estructura de la misma (Prabhakaran et al., 2007).

4.5.2. Arterioesclerosis carotídea y enfermedad cardiovascular.

El GIM está considerado como buen predictor de enfermedad cardiovascular, independientemente de la presencia de los factores de riesgo tradicionales (Lorenz, Markus, Bots, Rosvall, & Sitzer, 2007). Se usa para la detección de arteriosclerosis subclínica, dentro de la estrategia de prevención cardiovascular. Las guías lo incluyen como marcador de lesión de órgano diana (LOD), que implica un mayor RCV, sirviendo para la re-estratificación de los pacientes tras aplicar las tablas de riesgo (Mancia et al., 2013). Resulta especialmente útil en la reclasificación de los pacientes de riesgo intermedio (Den Ruijter et al., 2012). El aumento del GIM se asocia con la aterosclerosis en otros territorios vasculares, tanto coronarios como periféricos (Amato et al., 2007; Bots, Witteman, & Grobbee, 1993; Bots, Hofman, & Grobbee, 1994; de Groot et al., 2004; Vaudo et al., 2000). Se ha demostrado la existencia de asociación entre el GIM y otros marcadores de aterosclerosis subclínica como la VOP (Suceava et al., 2013) y el CCC (Gronewold et al., 2014).

Las placas de ateroma tienen capacidad para la predicción de eventos CV futuros, incluso mejor que el GIM, según demuestran estudios recientes (Inaba, Chen, & Bergmann, 2012). La combinación de la evaluación del GIM con las placas ofrece mejor representación de la enfermedad vascular subclínica y una mayor precisión en la estratificación del RCV que ambos por separado (Peters, den Ruijter, Bots, & Moons, 2012). La detección de placas de ateroma está asociada con la presencia de arteriosclerosis en otros territorios vasculares (Inaba, Chen, & Bergmann, 2012). Se ha demostrado su relación con otros marcadores de aterosclerosis subclínica como el CCC (Sillesen et al., 2012) y la VOP (Zureik et al., 2002).

4.6. Rigidez Arterial. Velocidad de Onda de Pulso.

4.6.1. Introducción.

La RA es definida como la resistencia arterial a deformarse ante los cambios en presión/flujo en cada ciclo cardíaco. Es el resultado de un proceso degenerativo que afecta a la matriz extracelular de las arterias elásticas. Se ocasiona bajo el efecto del envejecimiento natural y es acelerado por los FRCV, entre los que destacan, la HTA, la DM, la insuficiencia renal crónica, la dislipemia y el tabaquismo (Cohn, 2006).

Las arterias tienen dos funciones principales: la de conducción, permitiendo que la sangre circule por su interior y mantenga niveles medios de PA para vencer las resistencias periféricas, y la amortiguadora, que sirve para atenuar la elevada pulsatilidad que produce la actividad ventricular. Este efecto asegura un flujo continuo, reduce la erosión vascular y la poscarga ventricular (fuerza mecánica almacenada en las arterias, que se opone a la eyección de la sangre desde los ventrículos durante la sístole). Ambas funciones dependen de las características geométricas arteriales y de la viscoelasticidad de la pared arterial, propiedad que permite la distensión arterial en la eyección ventricular, facilitando la circulación y almacenamiento del volumen sanguíneo y el retorno gradual hacia su posición inicial en la diástole ventricular. Con ello, se establece un flujo sanguíneo continuo que mantiene la PAD. El aumento de la RA ocasiona una alteración de estas funciones y como consecuencia produce las siguientes alteraciones (Nichols et al, 2005):

- Un aumento de la poscarga ventricular, ya que el ventrículo eyecta la sangre contra una pared arterial rígida que no se distiende. Por ello, niveles elevados de RA reflejan un aumento de la presión máxima ventricular, de la PAS y del consumo de oxígeno miocárdico, así como una reducción de la

PAD y de la perfusión subendocárdica, situaciones que aumentan el riesgo de sufrir un evento coronario, además de una producir una hipertrofia ventricular.

- Un aumento de la presión de pulso (PP), debido al incremento de la PAS y disminución de la PAD. Este hecho puede ocasionar una mayor erosión mecánica de la pared arterial, asociándose con el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular.

- Reducción de la perfusión tisular, al disminuir los flujos sanguíneos diastólicos.

El desarrollo de la RA genera la pérdida de propiedades físicas propias de la pared arterial como: la distensibilidad (modificaciones de volumen por unidad de presión), la compliancia (capacidad amortiguadora del vaso frente a la sangre que sale del ventrículo izquierdo en cada sístole) y la capacitancia (la relación existente entre la cantidad de volumen de un segmento o todo el lecho vascular y una presión transmural patológicamente elevada). Esta disfunción vascular junto a la pérdida de la eficacia de las funciones arteriales, se asocia a un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares (Laurent et al., 2006).

Los cambios en las proteínas de la matriz extracelular y en las propiedades mecánicas de la pared del vaso que la RA produce, activan mecanismos implicados en el proceso de la aterosclerosis, relacionando íntimamente las dos patologías (Palombo & Kozakova, 2016).

La RA es un predictor independiente y bien establecido de morbimortalidad cardiovascular en la población general y en diferentes subgrupos de pacientes (Arnett, Evans, & Riley, 1994). Se ha demostrado su utilidad para la estratificación de RCV. Además, es un factor modificable

terapéuticamente, asociando mejor pronóstico en algunas subpoblaciones (Mitchell et al., 2010).

En la última década, se han desarrollado numerosos equipos con diversos métodos de medición, que valoran la RA de forma no invasiva en distintos segmentos del territorio arterial, bien directa o indirectamente. En la Tabla 1, podemos ver las principales características de los dispositivos comercialmente disponibles para la evaluación no invasiva de la RA (Bia D et al, 2014). Según el territorio considerado, se valora:

- Rigidez arterial total, global o sistémica: evalúan la RA de todo el sistema arterial. Un indicador utilizado es la compliancia arterial total (CAT).

- Rigidez arterial regional: miden la RA de un segmento arterial largo (por ejemplo, aorta). El indicador más empleado es la VOP.

- Rigidez arterial local: determinan la RA de un segmento arterial corto (por ejemplo, carótida, femoral, radial). Existen múltiples indicadores y parámetros para su evaluación (índice β , distensibilidad, compliancia, etc.)

Los dispositivos más utilizados son los que miden RA regional y local, debido a que permiten obtener parámetros que han demostrado ser marcadores de riesgo útiles y con capacidad de predicción de mortalidad cardiovascular y global (Pannier, Avolio, Hoeks, Mancia, & Takazawa, 2002).

Tabla 1. Características de los dispositivos comercialmente disponibles para la evaluación no invasiva de la rigidez arterial.

Dispositivo	Obtención de señales	Abordaje	Registra	Referencia
Sphygmocor CPV System (Alcor Medical, Australia)	TAp	RAR RAL	OP y ECG. Ondas únicas permiten evaluar RAL. Ondas secuenciales (ej. carotido-femorales) permiten medición de VOP.	(Karamanoglu et al., 1993)
PulsePen (DiaTence, Italia)	TAp	RAR	OP y ECG. Ondas únicas permiten evaluar RAL. Ondas secuenciales (ej. carotido-femorales) permiten medición de VOP.	(Salvi et al., 2004)
HD/PulseWave CR-2000 (Hipertension Diagnostic, USA)	TAp	RAG	OP radial, cuantifica CAT a partir de análisis de constante de decaimiento diastólico (Modelo WK-3).	(Zimlichman et al., 2005)
Complior (Alam Medical, Francia)	SPE	RAR	Hasta 4 OP simultáneas, para determinación de VOP (ej. carotido-femoral).	Asmar et al., 2001)
Vicorder (SMT Medical, Reino Unido)	OSC	RAR	Simultáneamente OP en muslo y cuello, para medición de VOP carótido-femoral.	Kracht et al., 2011)
Mobil-O-Graph 24 h PWA (IEM, Alemania)	OSC	RAR	OP humeral; calcula y descompone OP y flujo aórtico; calcula VOP aórtica analizando ondas y ecuación de waterhammer. Equipo de MAPA.	Wassetheurer et al, 2010)
Arteriograph 24 h (TensioMed, Hungría)	OSC	RAR	OP humeral y calcula tiempo de retorno entre primer (incidente) y segundo (reflejado) componente; calcula VOP aórtica. Equipo de MAPA.	Horvath et al, 2010)
Vasera-1500 (Fukuda-Denshi Co, Japón)	OSC	RAR	OP humeral y tibial, QRS, y ruidos cardíacos. Determina VOP brazo-tobillo e índice vascular corazón-tobillo (CAVI).	(Shirai et al., 2006)
VP-1000/2000 PWV/ABI (Omron-Colin, Japón)	OSC	RAR	OP humeral y tibial, QRS, y ruidos cardíacos. Determina VOP brazo-tobillo y corazón-tobillo, calcula VOP aórtica.	(Yamashina et al., 2002)
Vascular Explorer (Enverdis GmbH, Alemania)	OSC	RAR	OP humeral y tibial, QRS. Determina VOP brazo-tobillo y corazón-tobillo, calcula VOP aórtica.	(Nurnberger et al., 2011)
Periscope (Genesis Medical Systems, India)	OSC	RAR	OP humeral y tibial, QRS. Determina VOP brazo-tobillo y corazón-tobillo, calcula VOP aórtica.	(Naidu et al., 2005)
BPLab-Vasotens (Petr Telegin, Rusia)	OSC	RAR	OP humeral y QRS. Determina VOP corazón-brazo a partir de tiempo de tránsito QRS-brazo. Equipo MAPA.	(Áfeenkova et al., 2011)
Finapres/Portapres (Finapres Medical System, Holanda)	OSC	RAG	OP digital, y tras derivar la onda humeral, calcula el GC y la CAT (Modelo WK-3). Monitor no-invasivo de GC.	(Borgert et al., 2005)
Pulse Trace PCA2 (Carefusion, USA)	FP	RAG	OP en dedo (mano); determina tiempo de retorno de "onda reflejada"; asociado con VOP aórtica.	(Millasseau et al., 2006)

Adaptada de Bia D, et al (2014). Abreviaturas: TAp: tonometría de aplanamiento. OSC: Oscilometría. SPE: sensores piezo-eléctricos. FP: fotopleletismografía. ECG: electrocardiograma. RAG, RAR, RAL: rigidez arterial global, regional y local, respectivamente. OP: onda del pulso. VOP: velocidad de onda del pulso. GC: gasto cardíaco. CAT: complacencia arterial total. WK-3: modelo windkessel de 3 elementos. MAPA: monitoreo ambulatorio de presión arterial.

4.6.2. Métodos de evaluación de rigidez arterial.

Los métodos más utilizados en la evaluación de la RA incluyen: el estudio de: la VOP, el análisis de la onda de pulso (OP) arterial, el cambio de diámetro del vaso sanguíneo y la PP.

a. Velocidad de onda de pulso

La VOP es el método más empleado para la evaluación de la RA. La VOP es definida como la velocidad con la que las ondas de presión, generada por el ventrículo izquierdo en la contracción sistólica, se propagan desde la aorta a todo el árbol arterial. Se calcula determinando la relación de la distancia entre dos posiciones de medición y el tiempo que tarda la onda en recorrerla (tiempo de tránsito del pulso) (Estadella et al, 2010). La VOP aporta valiosa información sobre las propiedades elásticas del sistema arterial, de tal forma que, cuanto mayor es su valor, mayor RA existe. La medición de la VOP es considerada un método simple, no invasivo, robusto y reproducible para determinar la RA (Laurent et al., 2006). El incremento de la VOP se ha asociado con el desarrollo de enfermedad vascular arteriosclerótica, por lo que la Sociedad Europea de Cardiología ESH-ESC (European Society of Hipertensión- European Society of Cardiology) (ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension, 2013) recomienda su estudio en el diagnóstico de LOD.

Existen numerosas formas de abordaje y diversos equipos para evaluar la VOP (Tabla 1). Se basan, principalmente, en dos metodologías: (Bia D et al, 2014)

- Métodos pie a pie: determinan el tiempo transcurrido entre dos ondas obtenidas en dos lugares arteriales separados por una distancia previamente conocida. El registro de las OP puede ser simultáneo (por ejemplo, Complior®) o secuencial (por ejemplo, SphygmoCor®).

- Métodos corazón-pie: determinan el tiempo transcurrido entre la OP inicial (evaluada a partir de la actividad cardíaca) y la obtenida en otro lugar del árbol arterial, con una distancia conocida. Los dispositivos más utilizados son: VaSera 1500, VP-1000/2000 PWV/ABI, Vascular Explorer y PeriScope.

La obtención de la OP puede ser realizada por varios métodos. Entre ellos se encuentran: la distensión arterial medida por sensores piezoeléctricos, la presión mediante tonometría por aplanamiento, considerada la técnica "gold estándar", el método oscilométrico y sistemas de imagen como la RMN o el ultrasonido para la detección de movimiento (Cavalcante, Lima, Redheuil, & Al-Mallah, 2011).

Los sensores piezoeléctricos captan de forma precisa la forma y frecuencia de las OP tras presión mecánica (Sztrymf, Jacobs, Chemla, Richard, & Millasseau, 2013).

La tonometría de aplanamiento es un método no invasivo, indirecto, reproducible y validado para estimar la forma de la OP en aorta y otras arterias. Aplicando un sensor de presión perpendicularmente sobre la pared arterial, podemos conocer los cambios de presión en cada fase del pulso (Nelson et al., 2010).

La técnica oscilométrica es un técnica no invasiva, que mide el tiempo de tránsito de dos OP con distancias previamente conocidas. Para ello se utiliza un manguito de esfigmomanómetro que capta las OP arterial mediante el deshinchado de las mismas (Cavalcante, Lima, Redheuil, & Al-Mallah, 2011).

La aorta es el vaso más utilizado para estudiar la RA. La VOP entre carótida y femoral (VOPcf) se considera el "gold standard" para evaluar la RA (Laurent et al., 2006) Se ha demostrado su valor predictivo para eventos

cardiovasculares (Khoshdel et al., 2007). Una VOPcf por encima de 10 m/s está considerada como valor de referencia para determinar alto RCV (ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension, 2013). La VOPcf se obtiene mediante la determinación del tiempo requerido por la OP para pasar entre dos puntos (carótida-femoral) situados a una distancia previamente medida sobre la superficie corporal (Figura 3).

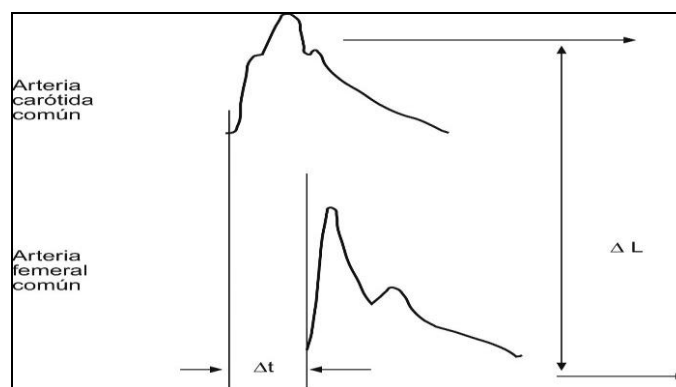


Figura 3. Cálculo de la velocidad de la onda de pulso carótido-femoral. Tomado de Lauren et al (2006).

Además de la aorta, cualquier localización arterial tiene interés potencial para medir la RA. Desde hace una década, en Japón y otros países asiáticos, se han desarrollado nuevos dispositivos que evalúan la RA periférica, determinando la VOP entre el brazo y la pierna (Tabla 1). Obtienen diversos parámetros e índices de rigidez vascular, que suponen un interesante campo de investigación. Falta definir su significación fisiopatológica, establecer el valor predictivo en el campo epidemiológico y averiguar la influencia de la terapia cardiovascular sobre ellos (Shirai et al., 2011). Los más utilizados son el baPWV (brachial-ankle Pulse Wave Velocity) y el CAVI (Cardio-AnkleVascular-Index). El baPWV se define según la siguiente fórmula:

$$baPWV = \frac{La - Lb}{Tba}$$

Lhb: distancia corazón-brazo; Lha: distancia corazón-tobillo; Tba: diferencia entre el tiempo de llegada de la onda de pulso al tobillo menos el del brazo

El índice CAVI se elaboró para atenuar la influencia que la tensión arterial tiene sobre la VOP. Se calcula midiendo la VOP entre el corazón y la pierna, corrigiéndola para la PA del brazo a través de una fórmula simple (Shirai et al., 2011):

$$CAVI = \ln\left(\frac{PAS}{PAD}\right) \times \frac{2p \times VOP^2}{PP}$$

PAS: Presión sistólica; PAD: presión diastólica; p=viscosidad de la sangre; VOP: velocidad de onda de pulso de corazón a tobillo; PP: presión de pulso.

Se ha demostrado que poseen una rentabilidad diagnóstica y pronóstica similar a la VOPcf (Xu et al., 2008; Tanaka et al., 2009).

b. Análisis de la morfología de pulso: Augment Index (Alx).

La OP es producto de la combinación de la onda incidente, generada en cada pulso cardiaco por el ventrículo izquierdo durante la sístole, y la onda reflejada a nivel de las ramas de bifurcaciones de las arterias a lo largo del árbol arterial. En los vasos arteriales elásticos, donde la VOP es menor, las ondas reflejadas tienden a volver a la aorta durante la diástole, al contrario que en las arterias rígidas, donde la VOP se eleva y las ondas reflejas retornan a las arterias centrales con mayor rapidez, sumándose a la onda saliente y aumentando la PAS (Laurent et al., 2006).

El Alx es el porcentaje de la presión de pulso central atribuible al aumento secundario de la presión sistólica, que se produce por la superposición de las ondas reflejadas de manera temprana (Figura 4). Es un índice determinante de la carga adicional a la que el ventrículo izquierdo está expuesto como resultado de la onda arterial de reflexión. Se utiliza como medida de RA. La aorta es el lugar más frecuente de medición del Alx pero, en la actualidad, han surgido nuevos dispositivos que estiman este valor reconstruyendo la OP aórtica en otros lugares, como en la arteria radial, humeral y digital por fotopleletismografía (Bia D et al, 2014).

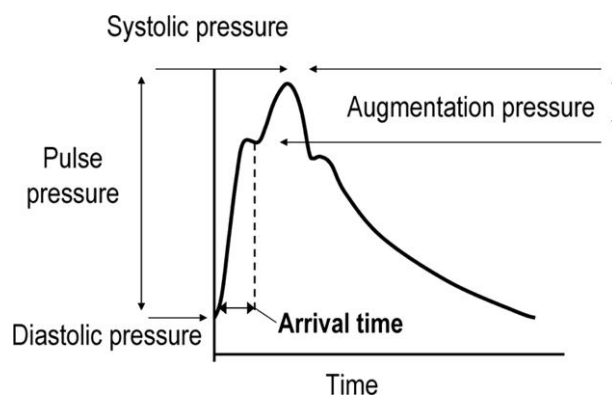


Figura 4. Análisis de la morfología de la onda de pulso. Modificado de Laurent S. et al (2006)

c. Cambios en el diámetro del vaso

Los cambios en el diámetro de las arterias se relacionan con la presión de distensión, por lo que se trata de una medida directa de rigidez. Los métodos de imagen utilizados para ello son los ultrasonidos (los más usados) y la RMN. Estas técnicas se basan en medidas de PA del vaso observando la variación de diámetro que se produce en el mismo. Generan curvas de diámetro-presión en sístole y en diástole de las que se derivan o extrapolan curvas de distensibilidad-presión, siguiendo el modelo elástico de Young (Estadella et al, 2010). Se considera una técnica compleja, por lo que no resulta adecuada para la práctica clínica habitual (Mancia et al., 2007).

d. Presión de Pulso Arterial.

La PP es la diferencia entre la PAS y la PAD. Es una manera indirecta de medir la RA, conocida desde los años veinte del siglo pasado. Aunque se trata de un método sencillo y poco complejo, no refleja de forma estricta la presión central, debido a que no tiene en cuenta el fenómeno de amplificación de la onda de presión aórtica que se produce a nivel periférico. Sin embargo, posee un mayor grado de relevancia clínica en la predicción de enfermedad vascular cuando su medida se obtiene en la circulación central (aorta y carótida) (Mackenzie, Wilkinson, & Cockcroft, 2002).

5.- PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ARTERIOSCLEROSIS.

5.1 Introducción

La aterosclerosis está fuertemente relacionada con el estilo de vida, especialmente con el consumo de tabaco, los hábitos alimentarios poco equilibrados, la inactividad física y el estrés psicosocial (W.H.O, 2002). Su prevención y tratamiento se basan en la promoción de hábitos de vida saludables junto al abordaje de los FR y enfermedades que favorecen su desarrollo. El principal objetivo es erradicar, eliminar o minimizar el impacto de las ECV y la discapacidad asociada a ellas (Perk et al., 2012).

5.2 Prevención de la aterosclerosis

En materia de prevención de arterioesclerosis, se establecen los siguientes escalones (Perk et al., 2012):

- Prevención Primaria: destinada a evitar la aparición de los FR para el desarrollo de la arteriosclerosis: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, HTA, DM, obesidad, y tabaquismo. Para ello, es necesario la promoción de estilos de vida saludables: dieta equilibrada, ejercicio físico, control de estrés y consumo de alcohol.
- Prevención Secundaria: se realiza cuando la arterosclerosis y los FR están establecidos. El tratamiento en este caso es específico, no olvidando la promoción de estilos de vida saludables y utilizando tratamiento antitrombótico en algunos casos para la prevención de eventos cardiovasculares.

- Prevención Terciaria: se instaura cuando las ECV ocasionadas por la aterosclerosis están establecidas. En este caso el tratamiento puede ser farmacológico y, en determinados ocasiones, quirúrgico. No debemos abandonar las medidas no farmacológicas.

5.3 Tratamiento de la aterosclerosis

El tratamiento de la arteriosclerosis y sus complicaciones se basa en la modificación del estilo de vida, el uso de fármacos e incluso la cirugía cuando es necesario. Evitar todos aquellos FRCV que se pueden controlar estableciendo un estilo de vida saludable es, además, la mejor forma de prevenir su desarrollo (Perk et al., 2012). El tratamiento de la aterosclerosis puede ser dividido en los siguientes puntos:

- a) Modificación de estilos de vida: dieta, consumo de tabaco y alcohol y ejercicio.
- b) Abordaje de los principales FR de la arteriosclerosis.
- c) Tratamiento antitrombótico.
- d) Tratamiento quirúrgico.

a) MODIFICACIÓN DE ESTILOS DE VIDA

1. Dieta

Los macronutrientes, alimentos que producen la mayor parte de energía, deben ser consumidos de forma proporcionada (45-65% carbohidratos, 10-35% proteínas y 20-35% grasas). La fibra se considera también parte de estos macronutrientes. Se recomienda un consumo de 14 gramos por 1.000 calorías. Además de la proporción en su consumo, es necesario conocer las recomendaciones concretas sobre ellos, para establecer una dieta saludable:

- *Carbohidratos*: el consumo de alimentos con alto índice glucémico se ha asociado al desarrollo de DM y enfermedades cardíacas (Bhupathiraju et al., 2014; Liu et al., 2000). Se recomienda sustituirlos por alimentos con bajo índice glucémico, que han demostrado protección sobre los eventos cardiovasculares.(Bouche et al., 2002; Dumesnil et al., 2001).
- Los azúcares añadidos no deben comprender más del 25 % del total de calorías consumidas (Gross, Li, Ford, & Liu, 2004).
- *Proteínas*: se aconseja un consumo de alimentos ricos en proteínas (pescado, carne magra, aves de corral, huevo, verduras, leche y frutos secos), evitando las fuentes de proteínas mezcladas con las grasas trans y saturadas. Evitar también la ingesta excesiva de carnes rojas y procesadas, ya que se asocian con un aumento de la mortalidad (Pan et al., 2012).
- *Grasas*: el consumo de alimentos vegetales grasos trans (margarinas y grasas vegetales hidrogenadas, principalmente) contribuyen a la enfermedad cardíaca coronaria, mientras que los ácidos grasos omega 3 y las grasas poliinsaturadas son protectores (Hu et al., 1997; Mozaffarian, Micha, & Wallace, 2010). Las grasas trans, las grasas saturadas y el colesterol de la dieta afectan los niveles de colesterol plasmático. Cifras elevadas de colesterol muestran una asociación fuerte y consistente con la incidencia de enfermedades cardiovasculares (M. K. Jensen et al., 2004; A. Wolk et al., 1999).

- *Fibra:* la ingesta elevada de fibra se asocia con una reducción del 40-50% del riesgo de enfermedades cardíacas y derrame cerebral, en comparación con una baja ingesta de fibra (Ascherio et al., 1998; M. K. Jensen et al., 2004; A. Wolk et al., 1999). Las dietas altas en fibra pueden proteger contra las ECV mediante el control de FRCV, reduciendo los niveles de insulinemia y la presión arterial, además de mejorar el perfil lipídico (Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. JAMA 1999; 282:1539).

A parte de las recomendaciones en el consumo de macronutrientes, referidas a su efecto saludable y cardiovascular, debemos tener en cuenta otras sobre el consumo de micronutrientes. Los micronutrientes son nutrientes necesarios para el organismo en cantidades muy pequeñas. Incluyen minerales y vitaminas. Desde el punto de vista cardiovascular, hablaremos de sodio, calcio y vitamina D.

- *Sodio:* el consumo de sodio recomendado en la dieta para la población general es de menos de 100 mEq/día (2,3 g de sodio ó 6 g de cloruro de sodio). Una elevada ingesta de sodio se asocia con el desarrollo de HTA y ECV y la reducción con un menor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad (Cook et al., 2007).
- *Calcio y vitamina D:* existe controversia sobre el riesgo cardiovascular de los suplementos de calcio, sobre todo cuando la ingesta total excede las cantidades recomendadas (2 gramos/día) (Bolland et al., 2010; Bolland, Grey, Avenell, Gamble, & Reid, 2011; Lewis,

Calver, Zhu, Flicker, & Prince, 2011).

Las recomendaciones sobre prevención si consideramos los diversos grupos de alimentos, se basan en los siguientes puntos:

- *Frutas y verduras*: el consumo de éstas se asocia con un menor riesgo de ECV y derrame cerebral (Joshipura et al., 2001). Una posible explicación de esta asociación es su alto contenido de fibra, que puede ofrecer una protección contra ECV (Li et al., 2014).
- *Cereales*: se recomienda el consumo de cereales integrales frente a cereales refinados. Los cereales refinados están asociados con el aumento de peso a largo plazo, mientras que los integrales se asocian con la pérdida de peso (Mozaffarian, Hao, Rimm, Willett, & Hu, 2011) y con un menor riesgo de enfermedades cardíacas (Tang et al., 2015).
- *Productos lácteos*: no hay evidencia clara de que el consumo de leche o la ingesta de lácteos se asocie con un mayor riesgo de ECV (German et al., 2009).
- *Pescados*: la toma de cuatro raciones de pescado azul en la dieta semanal se asocia con un menor riesgo de ECV (Iso et al., 2006).
- *Bebidas azucaradas*: el consumo de refrescos y otras bebidas azucaradas debe ser desaconsejado. Estas bebidas son una fuente importante de azúcar refinada añadida en la dieta. Se relacionan con un mayor riesgo de aumento de peso en los adultos sanos (Mozzafarian et al., 2011) y un menor equilibrio en ingesta de

nutrientes.

- *Alcohol*: El consumo moderado de alcohol de bebidas fermentadas se asocia a con un menor número de eventos cardiovasculares y muertes por todas las causas (Di Castelnuovo et al., 2006).

La Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Arteriosclerosis indican que el mejor patrón de alimentación equilibrada para prevenir la arteriosclerosis y los FR asociados es la dieta mediterránea, que se puede resumir en los siguientes puntos (Perk et al, 2012):

- La ingesta de ácidos grasos saturados deber ser <10% de la ingesta total de energía, sustituyéndolos por ácidos grasos poliinsaturados.
- Consumir la menor cantidad posible de ácidos grasos trans y preferiblemente no ingerir alimentos procesados. Esta ingesta debe ser <1% de la ingesta total diaria.
- Consumir aceite de oliva como principal fuente de grasa.
- Reducir la ingesta de sal a < 5 g/día.
- Consumir los alimentos del grupo de las féculas integrales (30-45 g/día de pan, pasta, arroz y legumbres).
- Ingerir 5 porciones al día entre frutas y verduras frescas.
- Consumo de pescado como mínimo dos veces a la

semana, una de ellas pescado azul.

- Carne magra, en lugar de carnes ricas en grasa.
- Consumir frutos secos de forma habitual.
- Las bebidas alcohólicas deben limitarse a 2 copas al día (20 g/día de alcohol) en los varones y una copa al día (10 g/día de alcohol) en las mujeres.

2. Ejercicio

El ejercicio físico ha demostrado ser beneficioso, tanto en prevención primaria de eventos cardiovasculares (Carnethon et al., 2003), como en prevención secundaria, ya sea practicado de forma libre (Wannamethee et al., 2000) o formando parte de programas de rehabilitación cardiovascular (Clark, Hartling, Vandermeer, & McAlister, 2005).

Los profesionales recomiendan al menos 30 minutos de ejercicio de intensidad moderada de cinco a siete días por semana (Lee et al., 2014). Si esto no es posible, cualquier actividad física realizada, aunque sea en pequeñas cantidades, es mejor que no hacer nada (Lee et al., 2014). En prevención secundaria existen programas de rehabilitación cardiovascular específicos que adaptan el tipo de ejercicio a cada paciente, según su riesgo y el evento cardiovascular sufrido (Clark et al., 2005).

3. Tabaquismo

En pacientes sin eventos vasculares previos que dejan de fumar, el beneficio en salud cardiovascular está bien establecido (Rose, Hamilton, Colwell, & Shipley, 1982). Está demostrada una mejoría de la función endotelial (Johnson et al., 2010). El riesgo de ECV disminuye tan pronto como

se abandona el hábito y sigue reduciéndose a lo largo de los años de cesación. El efecto beneficioso está demostrado también con la reducción de nuevos eventos vasculares (Critchley & Capewell, 2003).

Es imprescindible el asesoramiento y consejo antitabaco, tanto en prevención primaria como secundaria. Está demostrado que el mayor éxito de cesación tabáquica se consigue cuando utilizamos tratamiento combinado: apoyo psicológico y farmacológico (Rigotti, 2002). Se pueden utilizar los tres tratamientos farmacológicos de primera línea en la cesación tabáquica (vareniclina, bupropion y terapia sustitutiva de nicotina) de forma segura en pacientes con antecedentes de arterosclerosis (Mills et al., 2014).

b) ABORDAJE DE LOS PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO

En el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica es necesario un abordaje de los principales FR que la provocan (HTA, DM, dislipemia y obesidad). El objetivo es la prevención de futuros eventos cardiovasculares, el retraso en la evolución del desarrollo de la enfermedad aterosclerótica e incluso la regresión de la misma en determinadas circunstancias (Perk et al., 2012).

1. Dislipemia

El tratamiento de la dislipemia consiste en medidas no farmacológicas (modificación de estilos de vida) y farmacológicas (principalmente estatinas).

La modificación de estilos de vida es parte importante en el tratamiento de dislipemia para la prevención primaria y secundaria de eventos vasculares (Jenkins et al., 2003). La base del tratamiento farmacológico son las estatinas. Son un grupo de fármacos cuyo mecanismo de acción es inhibir la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima que cataliza la

conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un metabolito clave en la biosíntesis de colesterol (Istvan & Deisenhofer, 2001). Su principal efecto es disminuir el LDL y mejorar el resto de perfil lipídico: reducción del colesterol total, triglicéridos y apolipoproteína A y aumento de colesterol HDL (Rosenson, 2003). Estos fármacos demuestran efectos beneficiosos cardiovasculares en relación con la mejora del perfil lipídico (Boekholdt et al., 2012). Además, consiguen la regresión de la arteriosclerosis en algunas circunstancias, ya que estabilizan la placa de ateroma, reducen la inflamación endotelial y los marcadores inflamatorios subyacentes, producen una regresión de la disfunción endotelial y tienen efectos antitrombóticos (Maron, Fazio, & Linton, 2000).

Dentro de las estatinas, existen diversos tipos (lovastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina) y diferentes dosis de cada una de ellas, que modulan su intensidad de acción. La elección de la estatina se establece según las características del paciente y niveles de LDL a alcanzar (2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines).

En prevención primaria, el tratamiento con estos fármacos produce una reducción del RCV relativo similar a su uso en prevención secundaria. Sin embargo, la magnitud absoluta de beneficio en muerte por todas las causas es menor. Es por ello que en prevención primaria solo se recomienda tratamiento con estatinas a los pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular, que son los que mayor beneficio obtienen. No se recomienda tratamiento hipolipemiante diferente a las estatinas, ya que algunos estudios han sugerido que otras terapias pueden aumentar la mortalidad no cardiovascular en prevención primaria (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators et al., 2012).

El tratamiento con estatinas en prevención secundaria ha demostrado que es costo-efectivo, disminuye la mortalidad por todas las causas y reduce el número de nuevos eventos vasculares (Johannesson et al., 1997).

En pacientes cuyo tratamiento con estatinas no logre el objetivo terapéutico o exista intolerancia, se pueden utilizar otros fármacos como la ezetimiba (inhibe absorción de colesterol) (Mauro & Tuckerman, 2003) y los fibratos (disminuye la síntesis de ácidos grasos) (Keech et al., 2005; Rubins et al., 1999).

2. Hipertensión

La HTA es un factor de riesgo importante para el desarrollo de aterosclerosis, particularmente en la circulación coronaria y cerebral (Frohlich & Al-Sarraf, 2013). Metaanálisis realizados y diversas guías de práctica clínica concluyen que el grado de reducción de la presión arterial es el principal determinante de la reducción del RCV y eventos vasculares en pacientes con HTA (Law, Morris, & Wald, 2009).

Para su tratamiento disponemos de medidas no farmacológicas (cambio de estilo de vida) y de varios grupos farmacológicos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II), calcioantagonistas, beta-bloqueantes, antagonistas de la aldosterona y diuréticos. Debemos elegir el tratamiento según las características del paciente y del propio grupo farmacológico a utilizar (Chobanian et al., 2003).

3. Diabetes

La DM es un factor muy importante en el desarrollo de la arteriosclerosis. La morbimortalidad asociada a la DM y la disminución de esperanza de vida

son consecuencia del daño macrovascular (arteriosclerosis) y microvascular (nefropatía, retinopatía y neuropatía) que produce (McCulloch, 2015). Muchos de los pacientes con DM recién diagnosticados ya presentan daño macrovascular y FR (obesidad, dislipemia, HTA o tabaquismo); algunos, incluso han sufrido manifestaciones de enfermedad arteriosclerótica (Stamler, Vaccaro, Neaton, & Wentworth, 1993).

El abordaje y tratamiento de la DM se basa en medidas no farmacológicas (modificación de los estilos de vida) y medidas farmacológicas (antidiabéticos orales e insulino terapia). El tratamiento integral de estos pacientes produce una disminución de la mortalidad cardiovascular (Yudkin, 1993).

4. Obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial, cuyo marcador biológico es el aumento del compartimento graso. El tratamiento principal y de mayor importancia para la obesidad se basa en la dieta y el ejercicio. Si el paciente presenta comorbilidades y no es suficiente con el tratamiento anterior, se pueden utilizar medidas farmacológicas (Jensen et al, 2013). En el paciente con un IMC por encima de 40 kg/m² (obesidad mórbida), el tratamiento utilizado resulta de la combinación de dieta, ejercicio y terapia farmacológica. Si no es efectivo, se realiza tratamiento quirúrgico con cirugía bariátrica (procedimientos quirúrgicos que se basan en la reducción gástrica, en la alteración de la continuidad gástrica con interrupción de la absorción de los nutrientes y alimentos ingeridos o en ambas a la vez) (NIH conference. gastrointestinal surgery for severe obesity. consensus development conference panel, 1991).

c) TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

La aterotrombosis (trombosis/oclusión producida por la placa de ateroma)

es el principal elemento que condiciona el desarrollo y mal pronóstico de diversos trastornos cardiovasculares que cursan con isquemia y que afectan a la circulación arterial periférica, cerebral o coronaria. Las plaquetas son un elemento clave en la trombosis patológica (Naghavi et al., 2003; Spagnoli et al., 2004).

Conceptualmente, se denominan antiagregantes plaquetarios a un grupo de medicamentos que evitan la activación plaquetaria, impidiendo o minimizando el fenómeno trombótico (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Los fármacos antiagregantes provocan un mayor riesgo de sangrado, particularmente gastrointestinal (Serebruany et al., 2005). En pacientes con riesgo y antecedentes de sangrado gastrointestinal, asociaremos un fármaco gastroprotector (Cryer, 2005).

Aunque existen otros grupos farmacológicos, los de uso principal son: ácido acetil-salicílico y clopidogrel. Diversos estudios demuestran que estos fármacos producen reducciones estadísticamente significativas y clínicamente importantes en el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte vascular de entre una amplia variedad de pacientes que han sobrevivido a un evento cardiovascular oclusivo (Burguera et al., 2007). Además, estos fármacos han demostrado su utilidad en pacientes tras cualquier tipo de cirugía vascular de procesos isquémicos (Kenaan et al., 2013). En algunos pacientes, se utiliza la doble antiagregación (tratamiento con dos fármacos antiagregantes al mismo tiempo), por un tiempo determinado o de forma indefinida, según el procedimiento quirúrgico realizado o las características clínico-patológicas del individuo (Verro, Gorelick, & Nguyen, 2008). Si bien su uso en prevención secundaria de eventos cardiovasculares está claro, la utilización en prevención primaria es controvertida. En las distintas guías de prevención cardiovascular se recomienda una valoración individualizada del paciente, calculando el beneficio absoluto de la protección frente a eventos vasculares contra el

riesgo de efectos secundarios de estos fármacos, principalmente el hemorrágico. Su mayor utilidad en prevención primaria sería para pacientes estratificados dentro del grupo de muy alto RCV (Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration et al., 2009; Belch et al., 2008).

d) TERAPIA QUIRÚRGICA

Los procedimientos quirúrgicos vasculares en pacientes con arterosclerosis tienen como objetivo restaurar o mejorar el flujo sanguíneo arterial, principalmente en arterias coronarias, cerebrales y de miembros inferiores, mediante técnicas invasivas. Se utilizan, generalmente, en procesos vasculares refractarios al tratamiento médico o en eventos cardiovasculares agudos. Las principales técnicas llevadas a cabo en pacientes con enfermedad arteriosclerótica, son las siguientes:

- Angioplastia con o sin stent asociado: técnica quirúrgica endovascular, mínimamente invasiva, que se realiza introduciendo un catéter a través de una arteria (femoral, radial o braquial) hasta localizar la arteria a tratar. Posteriormente se inserta a través del catéter una guía, que se desliza a lo largo del vaso enfermo situándola en el extremo distal a la oclusión. Sobre esa guía se coloca un balón que se instala en el segmento arterial ocluido y se infla tantas veces como sea necesario hasta mejorar el flujo sanguíneo. Debido al alto índice de reestenosis de la luz del vaso abierto con el balón, en la mayoría de los casos, se implanta un stent (pequeño tubo de malla metálica que se hace llegar mediante un catéter hasta la zona obstruida). Una vez ubicado se expande y queda adherido a las paredes de la arteria, reforzando el procedimiento de desobstrucción. De esta forma se evita la posterior oclusión o cierre brusco de la arteria (Cutlip et al., 2002).
- Endarterectomía: procedimiento quirúrgico utilizado para extraer placas ateromatosas u obstrucciones del interior de una arteria. Se

lleva a cabo mediante la separación de la placa de la pared arterial y extracción de la misma, restableciendo de esta forma el flujo sanguíneo (Moore et al., 1995).

- Trombectomía: técnica quirúrgica que consiste en la extracción del trombo intravascular, bien de forma directa, cuando la accesibilidad del vaso afectado es buena o, de forma indirecta, por procedimientos mecánicos y/o farmacológicos endovasculares (Berridge, Kessel, & Robertson, 2013).
- By-pass vascular: técnica quirúrgica de revascularización, reconstrucción o restauración de la vascularización arterial de un órgano o región anatómica afectada por la obstrucción o lesión de una arteria. Consiste en la creación de una desviación o derivación vascular para establecer una circunvalación de la arteria lesionada, usando segmentos de otras venas o arterias o incluso con materiales sintéticos, con el fin de restaurar la circulación normal (Authors/Task Force members et al., 2014).

La elección de la técnica depende de las características del paciente, del tipo y situación de la lesión del árbol vascular, así como del evento cardiovascular sufrido.

III.- HIPÓTESIS

La velocidad de onda de pulso medida en las extremidades con el dispositivo VOPITB y la velocidad de onda de pulso aórtica se asocian con la arteriosclerosis carotídea.

IV. OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

1. Valorar si la rigidez de las grandes arterias (aorta y extremidades) se asocia con la arteriosclerosis carotídea.
2. Estudiar la relación de la RA central (aorta) y periférica (extremidades) con la arteriosclerosis carotídea.
3. Comparar los índices de RA periférica, medidos con VOPITB, y el de RA central con la presencia de enfermedad arteriosclerótica carotídea.
4. Valorar si la combinación de la medida de rigidez de grandes arterias y la carga arteriosclerótica carotídea se relaciona con la presencia de eventos cardiovasculares.

V.- POBLACIÓN Y MÉTODOS

1. Diseño.

El presente trabajo se ha realizado en el Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres entre los años 2012 y 2014. Se trata de estudio observacional transversal, donde se incluyen sujetos con distintos grados de RCV. Se cuantifica la carga arteriosclerótica en el territorio carotídeo por ecografía de alta resolución y se explora la RA en las grandes arterias; la RA central mediante Complior® y RA periférica con VOPITB.

2. Población del estudio.

2.1. Criterios de inclusión.

- Edad \geq 18 años.
- No presentar dificultad mental para comprender el procedimiento del estudio.
- No presentar incapacidad física que limite la realización de las pruebas.
- No presentar amputación ni cirugía previa en las extremidades que dificulte la realización de las exploraciones.
- No haber sido sometido a una intervención de revascularización ni a procedimientos endovasculares en miembros inferiores.

2.2. Criterios de exclusión

- No cumplir los criterios de inclusión.
- Embarazo.
- Clínica de EAP.
- Presencia de enfermedad terminal.

- Presencia de arritmia cardiaca significativa.
- Presencia de insuficiencia cardiaca grave.
- Presencia de enfermedad renal crónica grado IV y V (aclaramiento de creatinina <30 ml/hora o estar sometidos a técnicas de depuración).

3. Metodología

3.1. Protocolo del estudio

Para el presente estudio, se reclutaron 292 sujetos desde abril del 2012 a mayo del 2014. Fueron seleccionados entre pacientes que acudieron a la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular del Servicio de Medicina Interna del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres y trabajadores del Complejo Hospitalario de Cáceres que no presentaban ningún FRCV en los controles habituales de salud laboral.

El estudio fue realizado basándose en las guías de buena práctica clínica. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético del Complejo Hospitalario de Cáceres con fecha 26 de abril de 2011 (ANEXO 1). Los datos se recogieron de forma informatizada, respetándose la confidencialidad de datos marcada por la Ley para fines de investigación aprobada de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asamblea Mundial Médica de 1975 (AMM, 1975). Todos los sujetos firmaron un consentimiento informado por escrito (ANEXO 2), en cumplimiento de lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/99 del 13 de septiembre de protección datos de carácter personal.

El procedimiento fue el siguiente: se entrega la información del estudio a los participantes, quienes firman el consentimiento informado. Posteriormente, se realiza la extracción sanguínea en el Complejo Hospitalario de Cáceres a primera hora de la mañana tras 8 horas de ayuno. En una segunda consulta, se elabora la historia clínica y se realizan la exploración física, las pruebas de RA y la ecografía carotídea. Se concluye el

estudio con el procesamiento y análisis de los datos. El número de pacientes analizados finalmente fue de 221, debido a la imposibilidad de completar las pruebas del protocolo del estudio de los 71 restantes.

3.2 Variables del estudio.

3.2.1 Datos de filiación e historia clínica.

Los datos de filiación, antecedentes personales y familiares se registraron según un modelo de historia personal de elaboración propia (ANEXO 3). Entre las variables recogidas, se encuentran:

- Nombre, edad, fecha de nacimiento y número de historia clínica.
- Antecedentes familiares de evento cardiovascular precoz:
 - Hombres < 55 años.
 - Mujeres <65 años.
- Historia de tabaquismo:
 - NO: incluye los sujetos que no han fumado nunca.
 - SÍ: incluye a los fumadores (sujetos que han fumado al menos un cigarrillo al día en los últimos 6 meses) y a los ex-fumadores (sujetos que, habiendo sido fumador previamente, presentaron abstinencia tabáquica de al menos 6 meses).
- Consumo de alcohol:
 - Nada: 0 gr de etanol/día.
 - Ligero:
 - Mujeres: <20 gr etanol/día.
 - Hombres: <30 gr etanol/día.
 - Moderado:

- Mujeres: 20-60 gr etanol/día.
- Hombres: 30-90 gr etanol/día.
- Práctica de actividad física: mínimo de al menos 30 minutos de caminata.
 - Nada
 - Ocasional
 - Casi diaria
 - Diaria
 - Intensa
- Factores de riesgo de ECV: diagnóstico de DM (American Diabetes Association, 2014), HTA (Mancia et al., 2013), dislipemia (Goff et al., 2014) y obesidad (clasificación de los pacientes según IMC. Ver Tabla 2) (James, Leach, Kalamara, & Shayeghi, 2001).
- Antecedentes de ECV: diagnóstico de cardiopatía isquémica (Montalescor et al, 2013) e ictus (Jauch et al., 2013).
- Tratamiento farmacológico: cualquier fármaco de los siguientes, utilizado de manera crónica por el paciente en el mes previo a la inclusión: IECAS/ARA2, beta-bloqueantes, calcio-antagonistas, diuréticos, otros antihipertensivos, antiagregantes, antidiabéticos orales (ADO), insulina, estatinas y otros hipolipemiantes.

3.2.2 Variables antropométricas.

- Peso: fue determinado mediante una balanza biomédica de precisión.
- Talla: se valoró con un estadiómetro tipo Harpenden.

- IMC: fue calculado a partir de los parámetros anteriores con la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso corporal (kg)} / \text{talla (m)}^2$$

Los pacientes fueron clasificados en función de la escala del estado nutricional propuesta por la OMS, de acuerdo al IMC (Tabla 2).

- Perímetro Abdominal: medido con una cinta métrica, a partir de la media de tres medidas del Pabd tomada en el punto medio entre la parrilla costal y la espina iliaca. La medición se realizó al final de una espiración normal.

Tabla 2. Clasificación del estado nutricional a partir del IMC (OMS).

Clasificación del estado nutricional	IMC (Kg/m ²)
Bajo peso	< 18,5
Peso Normal	18,5 a 24,9
Sobrepeso	25,0 a 29,9
Obesidad tipo I	30,0 a 34,9
Obesidad tipo II	35,0 a 39,9
Obesidad tipo III	≥ 40

Tomado de James PT et al, 2001

3.2.3 Presión arterial periférica.

Se midió la PA en el brazo dominante del paciente, sentado y tras cinco minutos de reposo. Para ello, se utilizó un esfigmomanómetro automático oscilométrico OMRON 705-IT, siguiendo las indicaciones de la British Hypertension Society (Petrie, O'Brien, Littler, & de Swiet, 1986).

3.2.4 Variables bioquímicas en suero sanguíneo.

Todas las extracciones se han realizado en el Complejo Hospitalario de Cáceres, a primera hora de la mañana tras ayuno de al menos 8 horas. Los pacientes en tratamiento farmacológico, lo tomaron tras la extracción. El análisis de las muestras de sangre se efectuó en el laboratorio de análisis clínico del Complejo Hospitalario de Cáceres bajo el procedimiento habitual. Los parámetros a determinar, fueron los siguientes: glucosa (mg/dL), HbA1c(%) en pacientes con alteraciones glucémicas, creatinina (mg/dL), colesterol total (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), colesterol LDL (mg/dL) y triglicéridos (mg/dL).

3.2.5 Riesgo cardiovascular. Escala de Framingham.

Se utilizó el modelo de estratificación de RCV de Framingham Risk Scores (Wilson et al., 1998), que estima el riesgo de sufrir evento isquémico a 10 años. Los parámetros evaluados son: edad, género, tabaquismo (sí o no), PAS (mmHg), DM (sí o no), colesterol total (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), tratamiento antihipertensivo (sí o no). Según la puntuación obtenida, se estratifica a los pacientes de la siguiente manera:

- Riesgo Bajo: <10%
- Riesgo Moderado: 10-19%
- Riesgo alto: \geq 20%

3.2.6 Evaluación de rigidez arterial: Velocidad de onda de pulso.

La exploración se realizó a primera hora de la mañana, con el paciente en ayunas y tras 20 min en posición de decúbito supino, en un ambiente tranquilo. Todas las exploraciones se efectuaron al menos a 12 h después de la toma de cualquier fármaco vasoactivo.

3.2.6.1 VOP carótido-femoral: Complior® (Alam Medical, París, Francia).

El sistema Complior® (Alam Medical, Paris, Francia) se utilizó para determinar la VOPcf. La medición se realizó conforme a las recomendaciones del fabricante. El dispositivo Complior® utiliza el método basado en la medición directa de la presión en la arteria. Mediante un sensor piezoeléctrico sujeto al cuello, se registra la OP carotídea. Al mismo tiempo, de forma manual, se registra la OP de la arteria femoral. Todos los parámetros de análisis de la OP son obtenidos por un programa informático. El valor de VOP se calculó automáticamente a partir del promedio de varios tiempos de tránsito (T), según la relación entre el tiempo transcurrido desde el inicio de la OP en la carótida hasta el inicio en el punto femoral y la distancia (D) recorrida, medida desde la escotadura del manubrio esternal a la arteria femoral a nivel de la ingle (Figura 5).

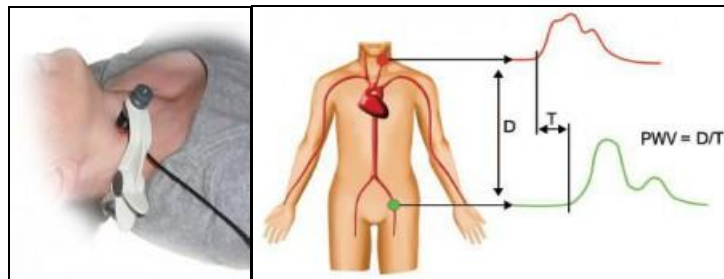


Figura 5. Sensor piezoeléctrico carotídeo. Principios de medida de la VOPcf con Complior®.

En la figura 6, podemos observar la técnica de medida de la VOPcf con el dispositivo Complior® y el informe resultante.

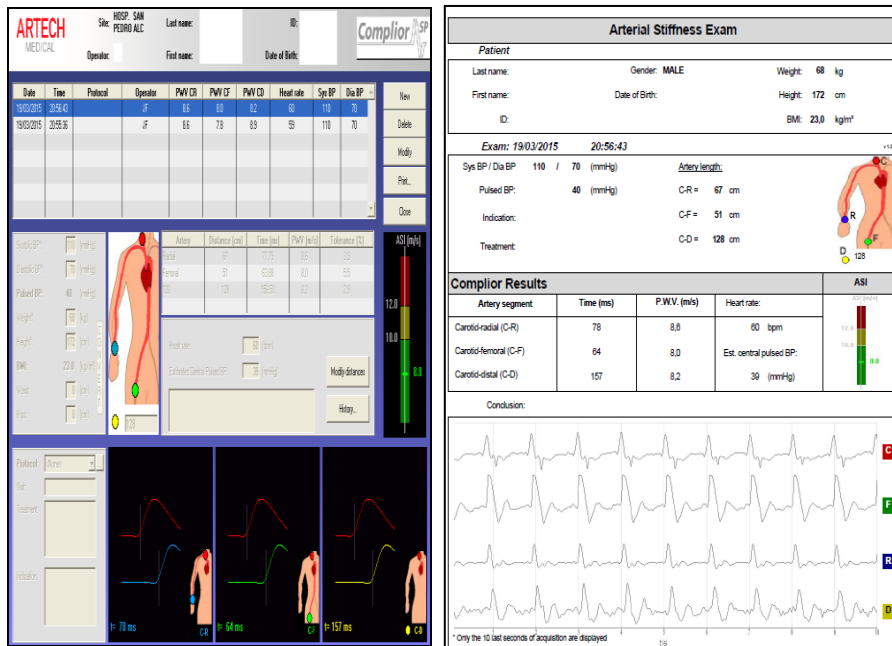


Figura 6. Técnica de medida e informe de la VOPcf con dispositivo Complior®.

3.2.6.2 VOP en extremidades: VOPITB.

Se realiza la medida de VOP en extremidades mediante el dispositivo VOPITB (Velocidad de onda de pulso índice tobillo brazo). Este dispositivo fue desarrollado por investigadores del Departamento de Electrónica de la Escuela de Ingenieros Industriales de la Universidad de Extremadura (UNEX), clínicos del Hospital San Pedro de Alcántara y de Atención Primaria de Cáceres, así como enfermeros de la Facultad de Enfermería de la UNEX.

El VOPITB calcula la VOP desde el corazón a los brazos y piernas. El sistema está diseñado para medir el TT desde la salida de la OP desde el corazón al punto de medida en las extremidades.

La VOP es calculada como:

$$VOP = \frac{\text{Distancia al corazón del punto de medida (m)}}{\text{Tiempo de tránsito de la onda de pulso (sg)}}$$

Las distancias se miden por dos métodos:

- Manual: con una cinta métrica no extensible midiendo desde el manubrio supraesternal hasta el punto medio donde se coloca el manguito. En el caso de los brazos se midió con éstos extendidos a 90° y en bipedestación.

- Automática: obtenida aplicando la siguiente fórmula descrita en referencias previas (Yamashina et al., 2003).

- Distancia brazo: $0,2195 \times \text{talla del paciente (cm)} - 2,0734$
- Distancia tobillo: $0,8129 \times \text{talla del paciente (cm)} - 12,328$

Ambas distancias son aptas para determinar la VOP con VOPITB. En los datos mostrados en el presente trabajo, se han utilizado distancias medidas de forma automática.

El TT se mide automáticamente con VOPITB según la siguiente metodología: el dispositivo dispone de electrodos y manguitos para el tobillo y el brazo. El manguito se infla de manera controlada a través de una bomba de aire. La presión aumenta gradualmente hasta que la onda de presión deja de percibirse. A continuación, se activa una electroválvula, cuya misión será la de expulsar aire a una velocidad uniforme, que hará disminuir la presión en el manguito. Se registrarán el instante y la presión en los que aparezca una oscilación de valor superior a uno establecido. Al mismo tiempo, se registra una derivación electrocardiográfica mediante los electrodos colocados debajo de los manguitos. Las señales de OP, procedente de los transductores de presión y la del electrocardiograma procedente de los electrodos, son transferidas a una tarjeta electrónica diseñada por el equipo investigador, que amplifica y filtra dichas señales (Figura 7). La tarjeta dispone de un microcontrolador que calcula en tiempo real la diferencia entre los instantes transcurridos desde el pico de la onda R y el inicio de la OP (Figura 8). Por

tanto, conociendo dicho tiempo y la distancia entre el corazón y el manguito, el microcontrolador calcula la velocidad media de la OP en cada tramo.

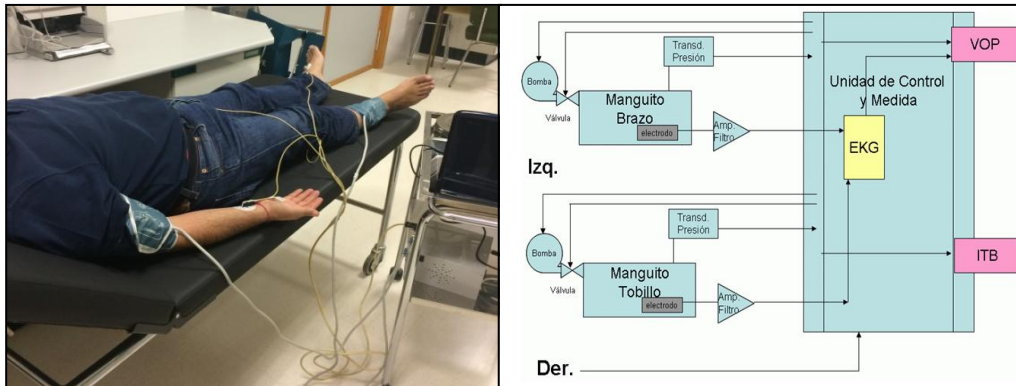


Figura 7. Técnica de medidas de VOP con VOPITB. Diagrama de bloques simplificado del VOPITB.

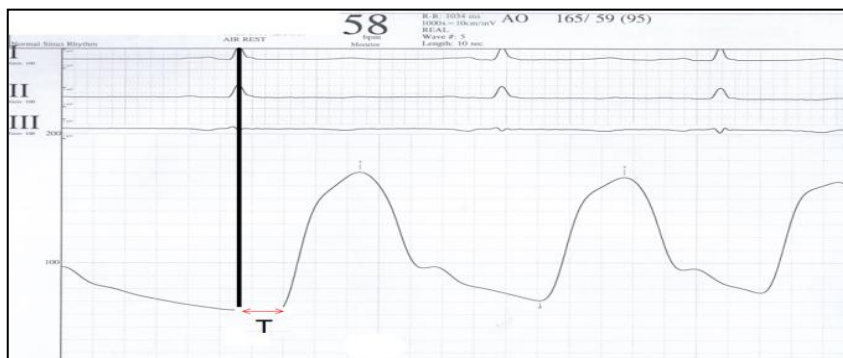


Figura 8. Tiempo de tránsito entre onda R del ECG y el comienzo de la onda de pulso.

Tanto la presión de los manguitos, como la derivación electrocardiográfica son llevadas a las entradas de un equipo de adquisición de datos, conectado a través del puerto USB a un ordenador portátil. El ordenador procesa las diferentes señales y muestra en la pantalla los siguientes datos (Figura 9):

- PA en el tobillo.
- PA en el brazo.

- Tiempo entre la onda R y la OP correspondiente en brazo y tobillo.
- Índices ITB y VOP.

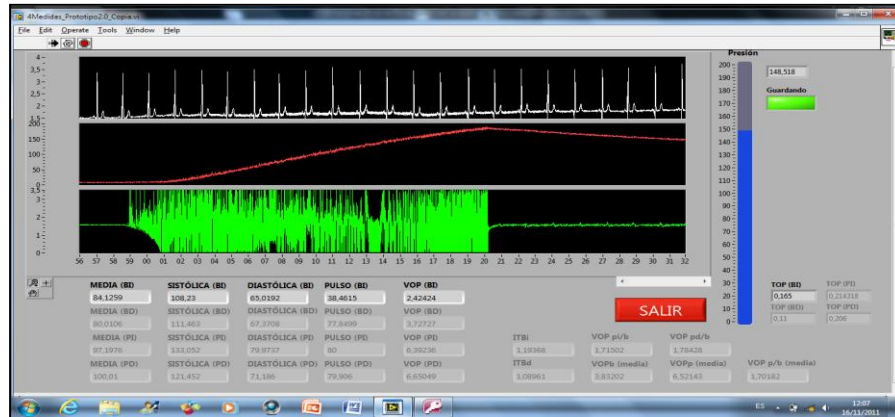


Figura 9. Registro de evaluación con VOPITB.

La unidad de control registra gráficamente las ondas de presión de cada latido cardiaco y determina las presiones sistólicas mediante procedimientos oscilométricos, calculando el tiempo que tarda la OP en llegar desde el corazón a las extremidades. En la figura 10, se muestra un registro de la presión arterial, y sus oscilaciones filtradas y amplificadas en relación a la presión del manguito en el brazo.

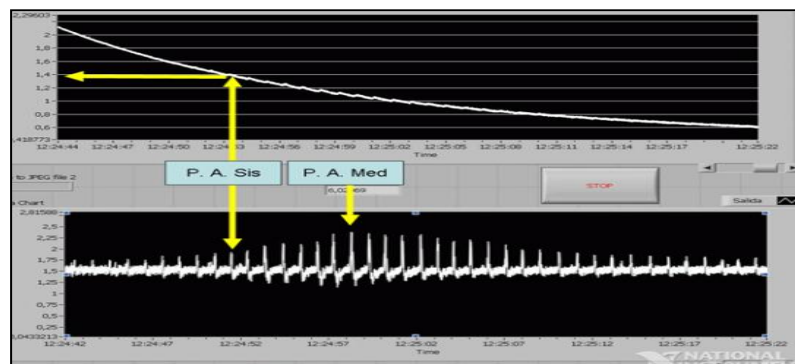


Figura 10. Oscilaciones de la presión arterial con respecto a la presión de inflado del manguito en un brazo en dispositivo VOPITB.

En el método oscilométrico, la amplitud de oscilación máxima corresponde a la presión arterial media (PAM). La PAS se obtiene como el valor que corresponde a la primera oscilación de amplitud superior al 55% de la PAM.

Además de los resultados directos proporcionados por VOPITB, se han estudiado los siguientes índices novedosos de evaluación de la RA:

- Gradiente Tobillo-Brazo (GTB): definido como la diferencia entre la VOP máxima de la pierna menos la VOP mínima de los brazos. Las arterias de los brazos son más elásticas, por lo tanto más sanas y sirven de referencia en el mismo sujeto. En la pierna se seleccionó la más enferma (a mayor VOP mayor RA).
- Suma de las VOP de brazos y piernas (Σ VOP brazos y piernas).
- Cociente de VOP pierna máxima/brazo mínima (cociente pierna/brazo).

Se han incluido también variables utilizadas previamente para la medición de la RA:

- CAVI (Cardio-Ankle-Vascular-Index).
- baPWV (Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity).

El índice CAVI ajusta los valores de VOP con respecto a la PA (Shirai et al., 2011). La fórmula descrita en la Figura 11, se incorporará al software de VOPITB. El sistema utiliza las variables siguientes:

- L: Distancia a tobillo incorporada manualmente.
- T: Tiempo desde el pico de la onda R del ECG hasta la llegada de la OP al tobillo, que calcula el dispositivo automáticamente.

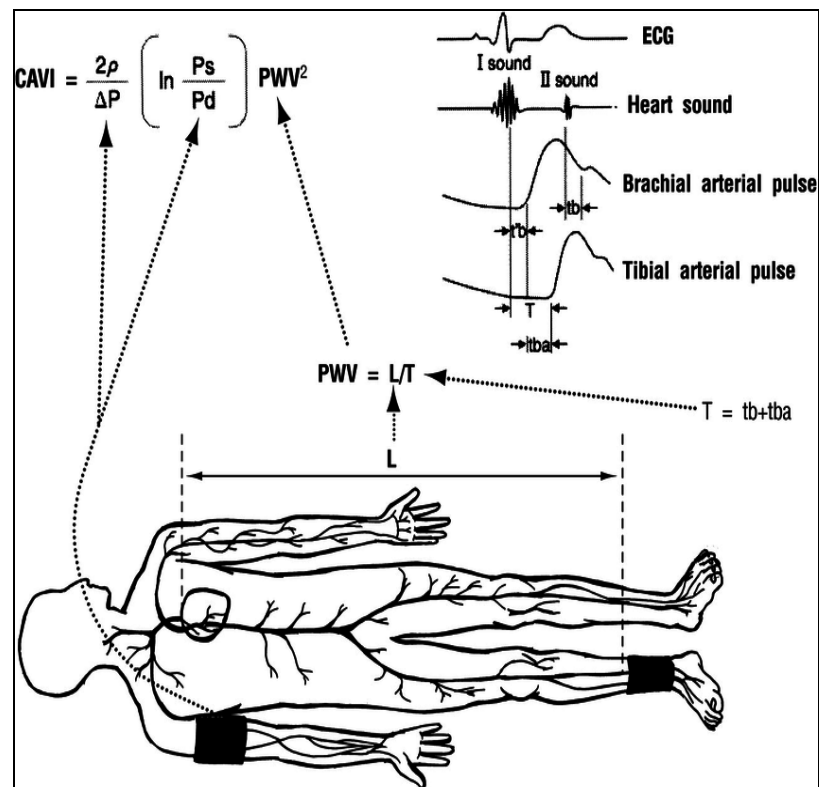


Figura 11. Principios del CAVI. Tomado de Shirai K, et al (2011) Ps: Presión sistólica; Pd: presión diastólica; ρ : viscosidad de la sangre; PWV: velocidad de onda de pulso de corazón a tobillo; ΔP : presión de pulso; L: distancia; T: tiempo

Las recomendaciones de Shirai K., et al estiman un RCV alto para valores del CAVI ≥ 9.0 .

El baPWV es el resultante de la ecuación mostrada en la Figura 12. Al igual que lo descrito sobre el CAVI, todas las variables necesarias para su cálculo son medidas con VOPITB. Una velocidad superior a 1800 cm/s es considerada como riesgo de enfermedad cardiovascular (Yamashina et al, 2013; Shimamoto et al., 2014; Sugawara & Tanaka, 2015).

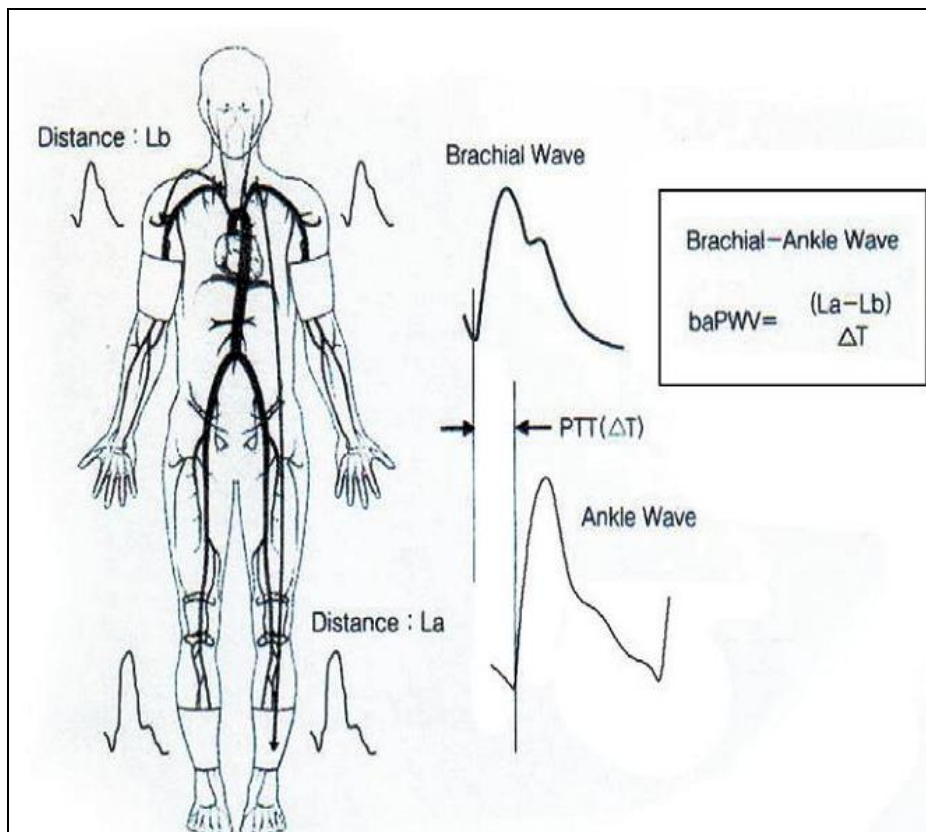


Figura 12. Principios del baPWV. Tomado de Sugawara J, et al (2015) L_b : distancia corazón-brazo; L_a : distancia corazón-tobillo; $PTT \Delta T$: diferencia entre el tiempo de llegada de la OP al tobillo menos el del brazo.

Todas estas variables e índices serán incorporados en el prototipo definitivo de VOPITB.

3.2.7. Evaluación ecográfica de la arteriosclerosis en el territorio carotídeo.

La cuantificación de arteriosclerosis en el territorio carotídeo se determinó con la medición del GIM y la detección de placas de ateroma. Se realizó una ecografía de alta resolución (Figura 1) en modo B de ambas arterias carótidas, con el paciente decúbiteo supino y una ligera hiperextensión del cuello, de acuerdo a las recomendaciones del Consenso de Mannheim para la evaluación de la arteriosclerosis carotídea (Touboul et al., 2012).

Se utilizó un equipo de ultrasonido General Electrics Healthcare, Logiq S7TM y una sonda lineal de 8 MHz. La exploración se realizó bajo la supervisión de un médico acreditado en la técnica por la Fundación Española de Hipercolesterolemia Familiar.

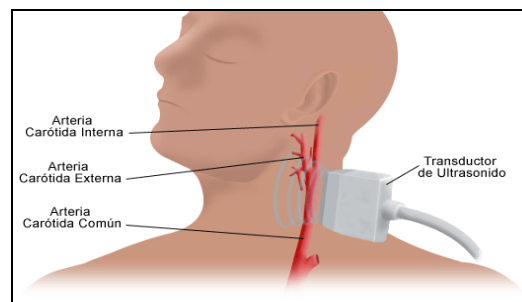


Figura 13. Exploración carotídea por ultrasonido

El GIM es definido ecográficamente como un patrón de doble línea visualizado en la pared de la ACC, que corresponde a los bordes anatómicos de la interfaz lumen-íntima y la interfaz media-adventicia. Esta distancia se midió automáticamente con el software específico incorporado en el equipo de ultrasonido, considerando un segmento de 10 mm de la pared posterior de la ACC en su eje longitudinal, a 10 mm del bulbo carotídeo en una región libre de placas. Se realizaron 5 mediciones en cada carótida, 2 anteriores, 2

posteriores y una intermedia (Figura 14). El valor final del GIM se obtuvo con el cálculo del promedio de los diez resultados anteriores.



Figura 14. GIM medida mediante ultrasonografía.

Seguidamente, utilizamos tablas de referencia para valores de percentil del GIM (pGIM), comparando el GIM promedio obtenido de ambas ACC con el valor de la tabla correspondiente, de acuerdo a la edad y el sexo del paciente (Figura 15). Se ha considerado patológico un valor del percentil del GIM ≥ 75 de la población de referencia, indicándonos que el individuo tiene un RCV aumentado (Aminbakhsh & Mancini, 1999; Baldassarre, Amato, Bondioli, Sirtori, & Tremoli, 2000; Baldassarre et al., 2007; Lorenz, von Kegler, Steinmetz, Markus, & Sitzer, 2006; Rosamond et al., 2007; Stein et al., 2008; Touboul et al., 2012).

Age, y/percentile	Male							Female						
	25	35	45	55	65	75	85	25	35	45	55	65	75	85
25th	0.515	0.585	0.634	0.68	0.745	0.814	0.83	0.524	0.575	0.619	0.665	0.718	0.771	0.807
50th	0.567	0.633	0.686	0.746	0.83	0.914	0.937	0.567	0.615	0.665	0.719	0.778	0.837	0.880
75th	0.633	0.682	0.756	0.837	0.921	1.028	1.208	0.612	0.66	0.713	0.776	0.852	0.921	0.935

Figura 15. Tabla de referencia de valores utilizados para calcular el percentil del GIM. Adaptado de Matthias W. Lorenz, MD et al. Mean far wall common carotid artery carotid intima-media thickness values from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (Lorenz, von Kegler, Steinmetz, Markus, & Sitzer, 2006).

Para la detección de placas de ateroma, se exploraron los territorios carotídeos accesibles por ultrasonido: ACC, BC, ACI y ACE (Figura 13).

Se consideró la presencia de placa de ateroma ante los siguientes hallazgos (Figura 16):

1. Engrosamiento $>1.5\text{mm}$, medido desde la interfaz lumen-íntima a la interfaz media-adventicia.
2. Estructura focal que invade la luz arterial por lo menos 0.5mm .
3. Estructura focal mayor al 50% del GIM adyacente.

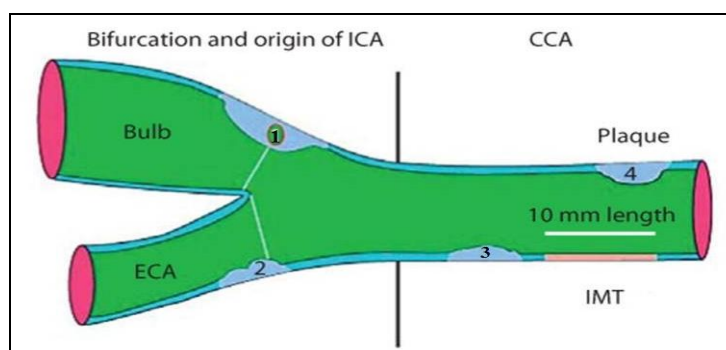


Figura 16. Representación gráfica del árbol carotídeo, placa de ateroma y lugar de medida de GIM según el consenso de Manheim (Touboul et al., 2012): (1) Engrosamiento $>1.5\text{mm}$; (2) invasión de la luz arterial $>0.5\text{ mm}$; (3, 4) $>50\%$ del GIM adyacente. Bulb: Bulbo Carotídeo. ECA: Arteria Carótida Externa. CCA. Arteria Carótida Común. Plaque: Placa de ateroma. IMT: Grosor de Íntima Media.

En nuestro trabajo, se ha utilizado "Enfermedad carotídea" para definir la presencia del combinado " $\text{pGIM} \geq 75$ y/o placa de ateroma" en los distintos sujetos.

Se ha considerado el diagnóstico de arterosclerosis subclínica ante la presencia de cualquiera de los siguientes hallazgos: pGIM \geq 75 y/o placa de ateroma y/o VOPcf \geq 10m/s.

4. Consideraciones Éticas.

El presente estudio se ajustó en todo momento a los principios éticos y normas legales establecidos, en especial a lo referido a la siguiente normativa:

- La Declaración de Helsinki (Asamblea Médica Mundial).
- El Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina.
- La Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos.
- Se han tenido en consideración los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, la Ley 14/2007 del 3 de julio de investigación Biomédica, referente a la investigación en humanos y la utilización de muestras de origen humano, así como el Real Decreto 223/2004 del 6 de febrero, relativo a los proyectos que comportan ensayos clínicos.
- Se ha respetado la normativa Europea y legislación española respecto a la ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

5 Análisis Estadístico.

Las variables continuas se expresaron en forma de media y desviación estándar (DE). Las variables categóricas en forma de frecuencias absolutas y porcentajes. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si tenían una distribución normal. El test de Levene fue empleado para analizar si la distribución de las muestras asumían o no varianzas iguales. Se utilizó la prueba de Grubbs para la detección de outliers.

La comparación entre variables continuas se estudió con la prueba t de Student en todos los casos, puesto que seguían una distribución normal. Las variables categóricas se compararon con la prueba de chi cuadrado de Pearson. Los resultados fueron ajustados mediante el análisis de covarianza (ANCOVA). La correlación entre los distintos parámetros se analizó con el coeficiente de correlación de Pearson y el modelo de regresión simple. Para el cálculo de las curvas COR, se tomaron las siguientes líneas de referencia:

1. Percentil del GIM \geq 75.
2. Presencia de placas de ateroma.
3. Enfermedad carotídea.
4. Presencia de arteriosclerosis subclínica.

Se estableció un umbral de significación de $p < 0,05$ para todas las pruebas estadísticas. El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico IBM ® SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) ® Statistics versión 22.

6 Financiación.

Instituto de Salud Carlos III: FIS 12/0013.

Programa de Fomento para la Intensificación en investigación sanitaria. 2015. FUNDESALUD. Consejería de Salud y Política Sociosanitaria. Gobierno de Extremadura.

VI.- RESULTADOS

1.- ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN

En el presente estudio, se reclutaron un total de 292 pacientes. 71 fueron excluidos, debido a la imposibilidad de completar todas las pruebas del protocolo. El análisis, por tanto, se realizó con 221 sujetos. La edad y las características antropométricas de la población se describen en la tabla 3. La edad media fue de 55.83 ± 13.76 años. El IMC medio de la población estudiada fue 29.25 ± 5.38 .

Tabla 3. Edad y características antropométricas de la población.

	Media \pm SD	Mínimo	Máximo
Edad (años)	55.83 \pm 13.76	23	95
Peso (kg)	78.57 \pm 15.51	44	138
Talla (cm)	163.98 \pm 11.00	137	194
IMC (kg/m²)	29.25 \pm 5.38	18.49	51.26
Distancia brazo (cm)	33.92 \pm 2.41	28	40.51
Distancia pierna (cm)	145.62 \pm 8.94	123	170.03
Perímetro abdominal (cm)			
Hombres	101.01 \pm 11.72	74	131
Mujeres	94.81 \pm 14.79	62	129

Datos expresados en media \pm desviación estándar.

Según el IMC, podemos clasificar a la población en peso normal, sobrepeso y obesidad, tal y como se observa en la tabla 4.

Tabla 4. Clasificación de peso según IMC en la población de estudio.

	n	%
Normal	46	20.8%
Sobrepeso	88	39.8%
Obesidad Tipo I	57	25.8%
Obesidad Tipo II	22	10%
Obesidad Tipo III	8	3.6%

Datos expresados en frecuencias y porcentajes.

En la tabla 5, se muestra el género, los antecedentes de familiares de ECV y los hábitos tóxicos e higiénico-dietéticos de la población estudiada.

Tabla 5. Sexo, antecedentes familiares de ECV precoz y hábitos higiénico-dietéticos en la población de estudio.

		n	%
Sexo	Hombre	127	57.5%
	Mujer	94	42.5%
Antecedentes familiar de ECV precoz	Si	93	42.1%
	No	128	57.9%
Historia de tabaquismo	No	114	51.6%
	Sí	102	46.2%
Consumo de alcohol	Nada	115	52%
	Ligero	86	38.9%
	Moderado	15	6.8%
Actividad Física	Nada	52	23.5%
	Ocasional	56	25.3%
	Casi Diaria	44	19.9%
	Diaria	56	25.3%
	Intensa	6	2%

Datos expresados en frecuencias y porcentajes.

En la tabla 6 se recogen los FRCV de la población, la estratificación de RCV de los pacientes según la escala de Framingham y la presencia de ECV (cardiopatía isquémica e ictus).

Tabla 6. FRCV, riesgo de ECV según Framingham y ECV en la población estudiada.

	n	%
FRCV		
Diabetes	53	24%
Hipertensión	120	54.3%
Dislipemia	119	53.8%
Obesidad	87	39.4%
Riesgo de ECV Framingham		
Riesgo Bajo	92	41.6%
Riesgo Moderado	70	31.7%
Riesgo Alto	59	26.7%
Enfermedad Cardiovascular		
Cardiopatía Isquémica	28	12.6%
ICTUS	7	3.2%

Datos expresados en frecuencias y porcentajes.

En la tabla 7 se describe el tratamiento farmacológico que realizaba la población en el momento del estudio.

Tabla 7. Tratamiento farmacológico de la población de estudio.

	n	%
IECAS/ARA2	95	43%
Beta-Bloqueantes	48	21.7%
Calcio-antagonistas	37	16.7%
Diuréticos	52	23.5%
Otros antihipertensivos	6	2.7%
Antiagregantes	76	34.4%
ADOs	46	20.8%
Insulina	8	3.6%
Estatinas	114	51.6%
Otros hipolipemiantes	39	17.6%

Datos expresados en frecuencias y porcentajes.

La tabla 8 muestra las variables analíticas y de presión arterial de la población.

Tabla 8. Presión arterial y datos analíticos de la población a estudio.

	n	Media \pm SD	Mínimo	Máximo
TAS (mmHg)	221	131.85 \pm 15.83	98	190
TAD (mmHg)	221	77.93 \pm 9.89	55	119
Presión de pulso (mmHg)	221	53.91 \pm 13.90	22	103
Glucosa (mg/dL)	219	105.37 \pm 31.91	66	343
HbA1C (%)	91	6.10 \pm 0.99	66	343
Creatinina (mg/dL)	217	0.90 \pm 0.19	0.49	1.15
Colesterol Total (mg/dL)	219	190.95 \pm 42.81	120	416
Colesterol HDL (mg/dL)	211	54.73 \pm 16.00	26	104
Colesterol LDL (mg/dL)	211	111.38 \pm 39.82	46	330
Triglicéridos (mg/dL)	219	126.16 \pm 77.13	23	705

Datos expresados en media \pm desviación estándar.

La evaluación de la RA y la carga arteriosclerótica se realizó con distintas técnicas. Se midió la VOPcf con Complior®, con VOPITB se determinaron las variables de VOP e índices propios del dispositivo y por ecografía-doppler se evaluaron el GIM y la presencia de placas de ateroma. En las tablas 9 y 10 se pueden observar los resultados de dichas determinaciones.

Tabla 9. Variables de RA y GIM de la población a estudio.

			Media \pm SD	Mínimo	Máximo
Complior	VOP carótido femoral	VOPcf (m/s)	9.43 \pm 2.26	4.90	17.70
VOPITB	VOP Brazos	VOP brazo izquierdo (m/s)	3.05 \pm 0.56	1.61	5.46
		VOP brazo derecho (m/s)	2.96 \pm 0.51	1.52	4.95
		VOP máxima brazo (m/s)	3.15 \pm 0.53	2.11	5.46
		VOP mínima brazo (m/s)	2.85 \pm 0.50	1.52	4.77
		Media VOP brazos (m/s)	3.00 \pm 0.49	2.07	5.11
	VOP Piernas	VOP pierna izquierda (m/s)	7.22 \pm 1.00	4.58	10.70
		VOP pierna derecha (m/s)	7.17 \pm 0.95	4.20	10.22
		VOP máxima piernas (m/s)	7.36 \pm 0.97	4.96	10.70
		VOP mínima piernas (m/s)	7.04 \pm 0.95	4.20	10.22
		Media VOP piernas (m/s)	7.20 \pm 0.94	4.92	10.46
	Índices VOP brazos y piernas	Σ VOP brazos y piernas(m/s)	20.41 \pm 2.66	14.50	29.68
		GTB	4.50 \pm 0.79	2.71	6.96
		Cociente pierna/brazo	2.62 \pm 0.42	1.86	4.83
	CAVI	CAVI izquierdo	7.76 \pm 3.31	2	26.30
		CAVI derecho	7.52 \pm 2.85	1.57	22.16
		CAVI máximo	8.13 \pm 3.33	3.20	26.30
	baPWV	baPWV izquierdo (cm/s)	1322 \pm 403	524.62	3545.95
		baPWV derecho (cm/s)	1340.28 \pm 396.39	481.73	3695.20
		baPWV máximo (cm/s)	1455.85 \pm 456.32	776.48	3695.20
Eco-Doppler	Ecografía de Carótida	GIM (mm)	0.71 \pm 0.15	0.42	1.27

Datos expresados en media \pm desviación estándar.

Entre las variables de RA, destacan los siguientes resultados: VOPcf (9.43 ± 2.26 m/s), VOP máxima de piernas (7.36 ± 0.97 m/s), GTB (4.50 ± 0.79), CAVI máximo (8.13 ± 3.33 m/s) y baPWV máximo (1455.85 ± 456.32 cm/s).

En relación a la evaluación de la ateromatosis carotídea, se observa un valor medio del GIM de 0.71 ± 0.15 mm (tabla 9). En la tabla 10, se muestra la clasificación de los sujetos según el percentil del GIM (pGIM), la presencia de placas de ateroma y de enfermedad carotídea.

Tabla 10. Valores del percentil del GIM, presencia de placas de ateroma y enfermedad carotídea en la población de estudio.

		n	%
Percentil GIM	< 75%	171	77.3 %
	$\geq 75\%$	50	22.6 %
Placas de ateroma	SI	109	49.3 %
	NO	109	49.3 %
Enfermedad carotídea	SI	124	56.1 %
	NO	95	43%

Datos expresados en frecuencias y porcentajes.

2.- ESTUDIO DE CORRELACIÓN DE VARIABLES DE RIGIDEZ ARTERIAL CON EL GIM CAROTÍDEO.

Para estudiar la relación entre la RA y la arteriosclerosis carotídea, se realiza un análisis de correlación entre las variables de RA y el GIM carotídeo. Los resultados se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Correlación de variables de RA con el GIM carotídeo.

		R	R ²	Sig
VOPcf	VOPcf (m/s)	0.398	0.158	<0,001*
VOP Brazo	VOP brazo izquierdo (m/s)	0.157	0.024	0.020*
	VOP brazo derecho (m/s)	0.219	0.047	0,001*
	VOP máxima brazo (m/s)	0.236	0.055	<0,001*
	VOP mínima brazo (m/s)	0.147	0.021	0,029*
	Media VOP brazos (m/s)	0.202	0.040	0,003*
VOP Pierna	VOP pierna izquierda (m/s)	0.403	0.162	<0,001*
	VOP pierna derecha (m/s)	0.412	0.169	<0,001*
	VOP máxima piernas (m/s)	0.442	0.195	<0,001*
	VOP mínima piernas (m/s)	0.383	0.146	<0,001*
	Media VOP piernas (m/s)	0.423	0.178	<0,001*
Índices VOP brazos y piernas	Σ VOP brazos y piernas (m/s)	0.375	0.140	<0,001*
	GTB	0.454	0.204	<0,001*
	Cociente pierna/brazo	0.214	0.045	0,001*
CAVI	CAVI izquierdo	0.346	0.119	<0,001*
	CAVI derecho	0.370	0.136	<0,001*
	CAVI máximo	0.379	0.143	<0,001*
baPWV	baPWV izquierdo (cm/s)	0.313	0.097	<0,001*
	baPWV derecho (cm/s)	0.290	0.084	<0,001*
	baPWV máximo (cm/s)	0.332	0.110	<0,001*

*p<0,05 Estadísticamente significativo. R=Coeficiente de correlación de Pearson. R²=Coeficiente de determinación.

Se puede observar como la asociación encontrada fue fuerte para todas, destacando el resultado de las siguientes:

- VOPcf ($r=0.398$; $r^2=0.158$; $p<0.001$)
- VOP máxima piernas ($r=0.442$; $r^2=0.195$; $p<0.001$)
- GTB ($r=0.454$; $r^2=0.204$; $p<0.001$)
- CAVI máximo ($r=0.379$; $r^2=0.143$; $p<0.001$)
- baPWV máximo ($r=0.332$; $r^2=0.110$; $p<0.001$)

La representación gráfica de la correlación de estas variables con el GIM se aprecia en las figuras que se exponen a continuación (Figuras 17-21):

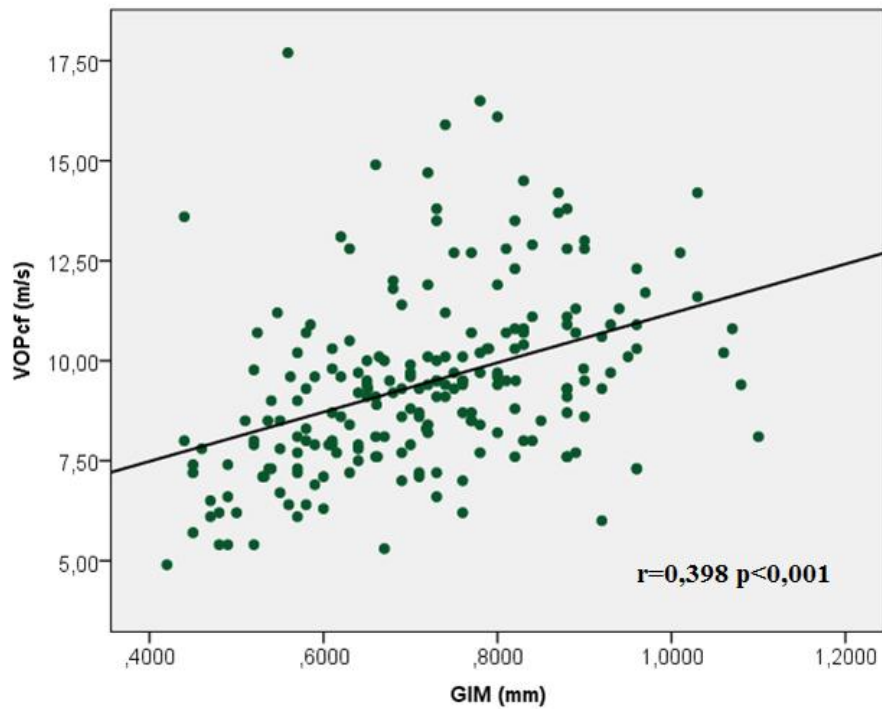


Figura 17. Diagrama de dispersión de la correlación entre la VOPcf y el GIM.

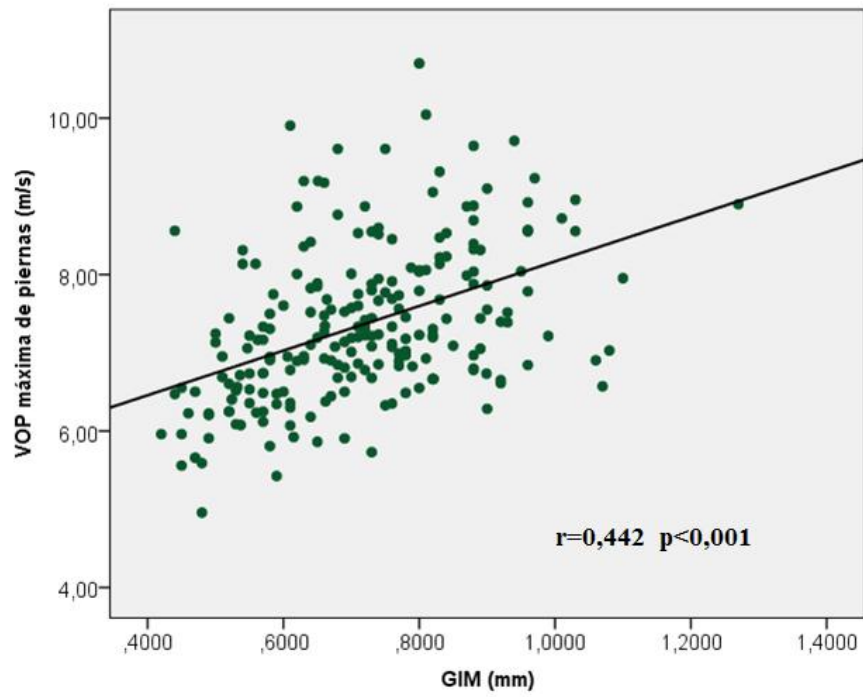


Figura 18. Diagrama de dispersión de la correlación entre la VOP máxima piernas y el GIM.

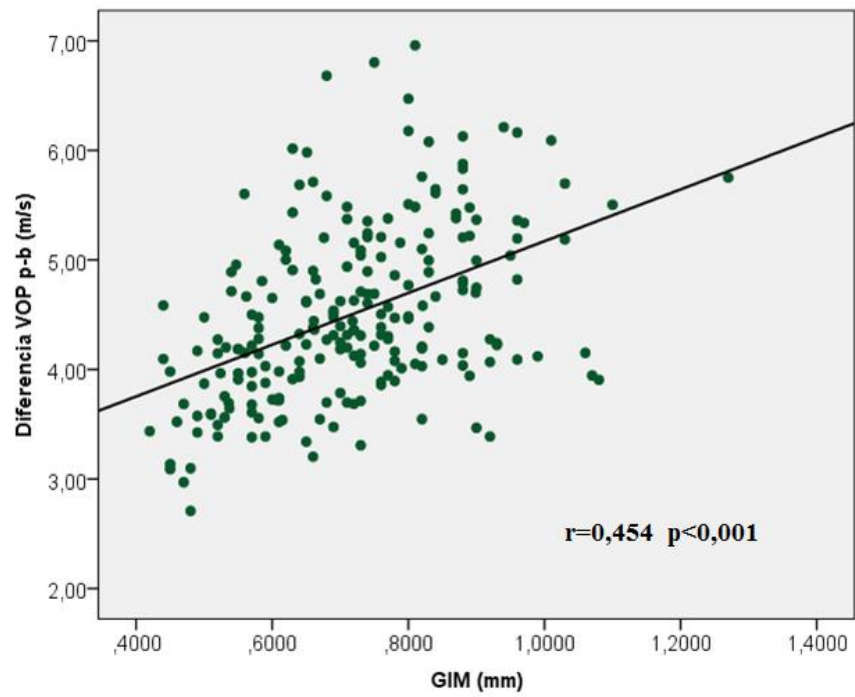


Figura 19. Diagrama de dispersión de la correlación entre GTB y el GIM.

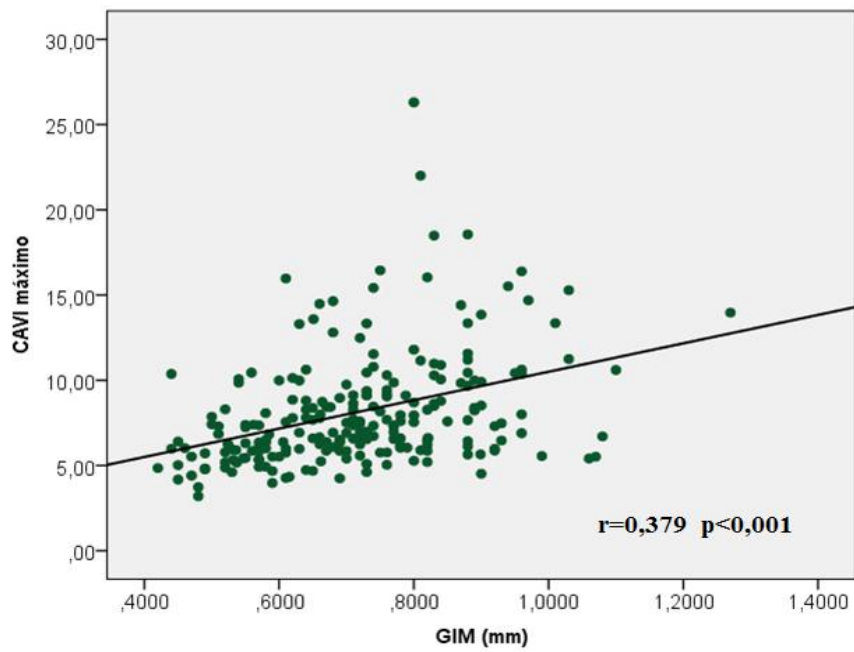


Figura 20. Diagrama de dispersión de la correlación entre el CAVI máximo y el GIM.

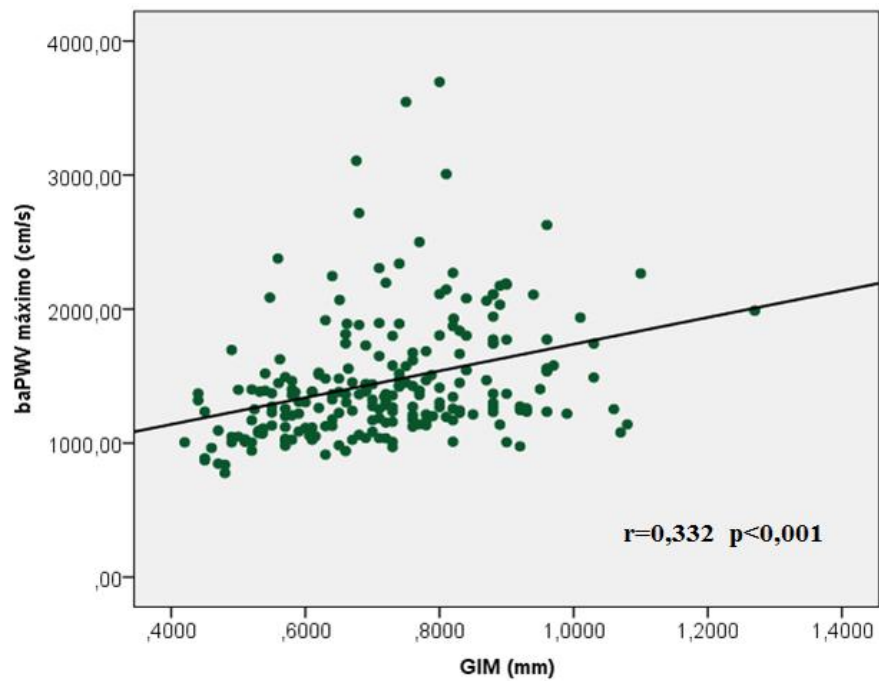


Figura 21. Diagrama de dispersión de la correlación entre el baPWV máximo y el GIM.

3.- ANÁLISIS COMPARATIVO POR pGIM \geq 75 vs pGIM $<$ 75

La presencia de un pGIM \geq 75 indica un RCV más elevado. Se realizó un análisis comparativo de las características de la población según el pGIM \geq 75 vs pGIM $<$ 75.

En la tabla 12, se recoge la edad y características antropométricas de los dos grupos analizados. La edad media de los pacientes fue similar (55.72 \pm 13.39 vs 55.86 \pm 13.91). Encontramos una ligera elevación no significativa del valor del IMC de los sujetos con pGIM \geq 75 (30.17 \pm 4.79 vs 28.98 \pm 5.53). Destaca el aumento del Pabd de las mujeres en este mismo grupo (102.46 \pm 13.27 vs 93.48 \pm 14.71; p=0.043).

Tabla 12. Edad y características antropométricas de la población según pGIM \geq 75 vs pGIM $<$ 75%.

	pGIM $<$ 75 (n=171)	pGIM \geq 75 (n=50)	Sig. (p-valor)
Edad (años)	55.86 \pm 13.91	55.72 \pm 13.39	ns
Peso (kg)	76.98 \pm 15.39	83.99 \pm 14.81	0.005*
Talla (cm)	163.15 \pm 11.11	166.82 \pm 10.21	0.038*
IMC (kg/m²)	28.98 \pm 5.53	30.17 \pm 4.79	ns
P. abdominal (cm)			
Hombres	99.81 \pm 12.33	103.94 \pm 11.83	ns
Mujeres	93.48 \pm 14.71	102.46 \pm 13.27	0.043*

*p-valor < 0,05 (Diferencias significativas). Datos expresados en media \pm desviación estándar.

En la tabla 13 se describe el género, los hábitos tóxicos e higiénico-dietéticos y los antecedentes familiares de ECV precoz de ambos grupos. Se observan diferencias entre ambos sexos (p= 0.007), con mayor presencia de hombres en el grupo pGIM \geq 75. Destaca una mayor prevalencia de historia de tabaquismo en los sujetos de este grupo (p=0.016).

Tabla 13. Sexo, antecedentes familiares de ECV precoz, hábitos tóxicos e higiénico-dietético según pGIM \geq 75 vs pGIM $<$ 75%.

		pGIM < 75 (n=171)	pGIM \geq 75 (n=50)	Sig. (p-valor)
Sexo	Hombre	90 (52.6%)	37 (74%)	0.007*
	Mujer	81 (37.4%)	13 (26%)	
Antecedentes familiares precoces	SI	70 (40.9%)	23 (46%)	ns
	NO	101 (57.1%)	27 (54%)	
Historia de tabaquismo	NO	96 (31%)	18 (37.5%)	0.016*
	SÍ	72 (42.9%)	30 (62.5%)	
Consumo de alcohol	Nada	94 (56.3%)	21 (42.9%)	ns
	Ligero	62 (37.1%)	24 (49%)	
	Moderado	11 (6.6%)	4 (8.2%)	
Actividad Física	Nada	39 (23.5%)	13 (27.1%)	ns
	Ocasional	45 (27.1%)	11 (22.9%)	
	Casi	36(21.7%)	8 (16.7%)	
	Diaria			
	Diaria	40 (24.1%)	16 (33.3%)	
	Intensa	6 (3.6%)	0 (0%)	

*p-valor < 0,05 (Estadísticamente significativo). Datos expresados en frecuencias y porcentajes

En la tabla 14, se muestran los factores de RCV, la presencia de ECV y el tratamiento farmacológico según pGIM \geq 75 vs pGIM $<$ 75%. Se observa una prevalencia más elevada de hipertensión (p=0.008), diabetes (p=0.011) y dislipemia (p=0.009) en los sujetos con pGIM \geq 75. La ECV es más frecuente también en este conjunto (p=0.007). Se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos, según la estratificación de RCV de los pacientes. En relación al tratamiento, un mayor número de pacientes con pGIM \geq 75 tomaban IECAS/ARA2, diuréticos, ADOs, antiagregantes y estatinas.

Tabla 14. Factores de RCV, ECV y tratamiento según pGIM \geq 75 vs pGIM< 75%.

	pGIM < 75 (n=171)	pGIM \geq 75 (n=50)	Sig. (p-valor)
Factores de RCV			
Diabetes	34 (19.9%)	19 (38%)	0.008*
Hipertensión	85 (49.7%)	35 (70%)	0.011*
Dislipemia	84 (49.1%)	35 (70%)	0.009*
Obesidad	65 (38%)	22 (44%)	ns
ECV	21 (12.3%)	14 (28%)	0.007*
Riesgo de ECV			
Framingham			
Riesgo Bajo	82 (48%)	10 (20%)	0.001*
Riesgo Moderado	52 (30.4%)	18 (36%)	
Riesgo Alto	37 (21.6%)	22(44%)	
Tratamiento			
IECAS/ARA2	65 (38%)	30 (60%)	0.006*
Beta-Bloqueantes	36 (21.1%)	12 (24%)	ns
Calcio-antagonistas	27 (15.8%)	10 (20%)	ns
Diuréticos	35 (20.5%)	17 (34%)	0.047*
Otros antihipertensivos	5 (2.9%)	1 (2%)	ns
Antiagregantes	52 (30.4%)	24 (48%)	0.021*
ADOs	30 (17.5%)	16 (32%)	0.027*
Insulina	5 (2.9%)	3 (6%)	ns
Estatinas	80 (46.8%)	34 (68%)	0.008*
Otros hipolipemiantes	28 (16.4%)	11 (22%)	ns

*p-valor < 0,05 Estadísticamente significativo. Datos expresados en frecuencias y porcentajes

En la tabla 15, se analizan los valores de presión arterial y las variables analíticas estudiadas en ambos grupos. Se observan diferencias estadísticamente significativas para la TAD ($p=0.018$), la glucosa ($p=0.037$) y colesterol HDL ($p=0.001$) con valores más elevados para el grupo de pGIM \geq 75.

Tabla 15. Presión arterial y variables analíticas según pGIM \geq 75 vs pGIM $<$ 75.

	pGIM $<$ 75 (n=171)	pGIM \geq 75 (n=50)	Sig. (p-valor)
TAS (mmHg)	130.83 \pm 16.21	135.32 \pm 14.09	ns
TAD (mmHg)	77.08 \pm 9.88	80.84 \pm 9.44	0.018*
Presión de pulso (mmHg)	53.74 \pm 14.44	54.48 \pm 12.01	ns
Glucosa (mg/dL)	101.82 \pm 23.11	117.67 \pm 50.45	0.037*
HbA1C (%)	5.95 \pm 0.77	6.54 \pm 1.38	ns
Creatinina (mg/dL)	0.90 \pm 0.19	0.88 \pm 0.17	ns
Colesterol Total (mg/dL)	191.51 \pm 41.14	189.00 \pm 48.58	ns
Colesterol HDL (mg/dL)	56.39 \pm 16.91	49.22 \pm 10.98	0.001*
Colesterol LDL (mg/dL)	110.97 \pm 39.19	112.76 \pm 42.23	ns
Triglicéridos (mg/dL)	122.94 \pm 80.37	137.33 \pm 64.11	ns

*p-valor $<$ 0,05 Estadísticamente significativo. Datos expresados en media \pm desviación estándar.

La tabla 16 muestra los resultados de las variables de RA con mejor correlación con el GIM, según pGIM \geq 75 vs pGIM $<$ 75. Encontramos una elevación significativa de VOP máxima piernas (p=0.021) y GTB (p=0.042) en el grupo del pGIM \geq 75. Este efecto se pierde tras ajustar por edad, sexo, IMC, DM, hipertensión y dislipemia.

Tabla 16. VOPcf e índices de RA según pGIM \geq 75 vs pGIM $<$ 75%.

	pGIM $<$ 75 (n=95)	pGIM \geq 75 (n=124)	Sig. (p-valor)	Sig [*] (p-valor)
VOPcf (m/s)	9.34 \pm 2.33	9.74 \pm 2.03	ns	ns
VOP máxima piernas (m/s)	7.26 \pm 0.95	7.69 \pm 0.99	0.042*	ns
GTB (m/s)	4.44 \pm 0.76	4.70 \pm 0.85	0.021*	ns
CAVI máximo	7.90 \pm 3.07	8.94 \pm 4.02	ns	ns
baPWV medio (cm/s)	1457.07 \pm 480	1451.83 \pm 363	ns	ns

p-valor $<$ 0,05 (Diferencias significativas). Sig^{}= p-valor ajustado para edad, sexo, IMC, DM, Hipertensión y Dislipemia. Datos expresados en media \pm desviación estándar.

Al realizar una curva COR tomando como línea de referencia la presencia de $pGIM \geq 75$ (Figura 22), se observa que la VOP máxima piernas es la única variable con un valor significativo ($p < 0,012$). Sin embargo, el área bajo la curva resultante, no es elevado (0.619) (tabla 17).

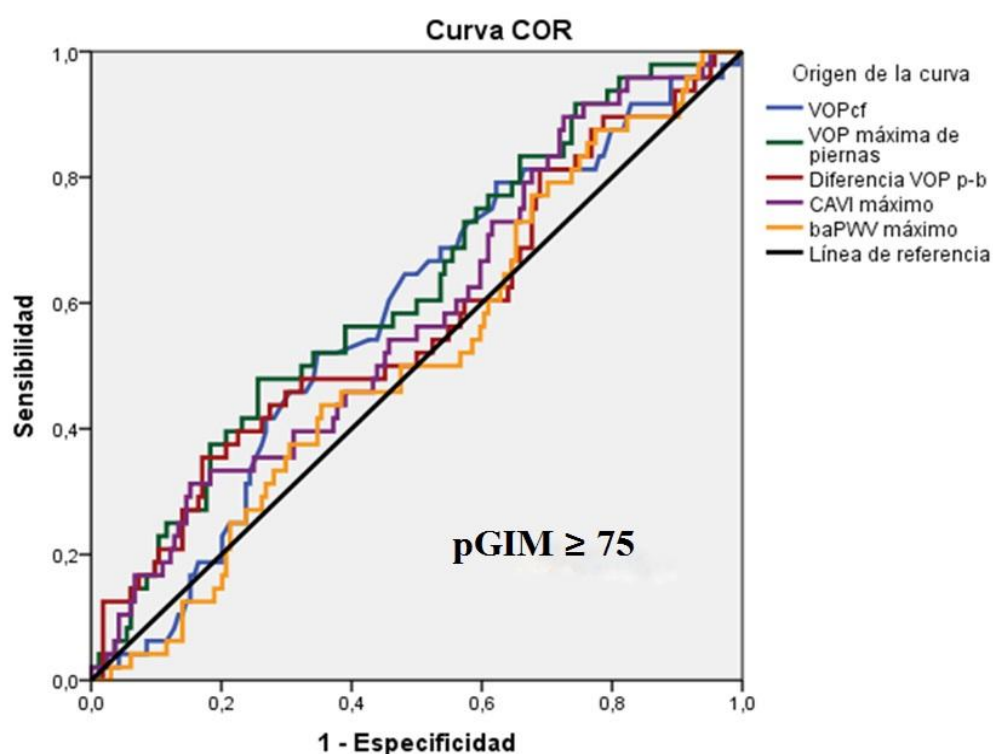


Figura 22. Curva COR de VOPcf medida con Complior y otras variables de RA, evaluadas con VOPITB, según la presencia de $pGIM \geq 75$.

Tabla 17. Áreas bajo la curva e intervalos de confianza de la VOP e Índices RA en la curva COR según $pGIM \geq 75$ vs $pGIM < 75\%$.

	Área bajo la curva	IC 95%	Sig.
VOPcf	0,576	0,487-0,665	ns
VOP máxima de piernas	0,619	0,530-0,707	0.012*
GTB	0,569	0,473-0,665	ns
CAVI máximo	0,577	0,487-0,668	ns
baPWV medio	0,516	0,427-0,605	ns

* $p < 0,05$ Estadísticamente significativo.

4.- ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN PRESENCIA O NO DE PLACAS CAROTÍDEAS

La presencia de placas de ateroma en el paciente supone un mayor RCV. Se realizó un estudio comparativo de las características de la población según la presencia o no de placas de ateroma.

En la tabla 18, se muestra la edad y las características antropométricas de ambos grupos. La edad media fue mayor en el grupo con presencia de placa de ateroma (61.40 ± 10.91 vs 49.90 ± 13.94 ; $p < 0.001$). Se observa como el IMC (30.09 ± 5.20 vs 28.40 ± 5.44 ; $p = 0.020$) y el Pabd, tanto en hombres (103.30 ± 9.64 vs 98.75 ± 12.33 ; $p = 0.028$) como en mujeres (98.10 ± 11.84 vs 91.77 ± 16.56 ; $p = 0.041$) fueron también significativamente más elevados.

Tabla 18. Edad y características antropométricas según la presencia o no de placas de ateroma.

	Ausencia de placas (n=109)	Presencia de placas (n=109)	Sig. (p-valor)
Edad (años)	49.90 ± 13.94	61.40 ± 10.91	<0.001*
Peso (kg)	76.86 ± 15.37	80.48 ± 15.63	ns
Talla (cm)	164.64 ± 10.98	163.51 ± 11.00	ns
IMC (kg/m²)	28.40 ± 5.44	30.09 ± 5.20	0.020
P. abdominal (cm)			
Hombres	98.75 ± 12.33	103.30 ± 9.64	0.028*
Mujeres	91.77 ± 16.56	98.10 ± 11.84	0.041*

*p-valor < 0,05 (Diferencias significativas). Datos expresados en media \pm desviación estándar.

En la tabla 19, se describe el sexo, los hábitos tóxicos e higiénico-dietéticos y los antecedentes familiares de ECV precoz en los dos grupos. Se observan diferencias significativas en la historia de tabaquismo, consumo de alcohol y actividad física. Se destaca una mayor prevalencia de sujetos con historia de tabaquismo en el grupo con placa (59%).

Tabla 19. Sexo, antecedentes familiares de ECV precoz, hábitos tóxicos e higiénico-dietéticos según la presencia o no de placas de ateroma.

		Ausencia de placas (n=109)	Presencia de placas (n=109)	Sig. (p-valor)
Sexo	Hombre	58 (53.2%)	68 (62.4%)	ns
	Mujer	51 (46.8%)	41 (37.6%)	
Antecedentes familiares precoces	SI	43 (39.4%)	49 (45%)	ns
	NO	66 (60.6%)	60 (65%)	
Historia de tabaquismo	NO	68 (63%)	43 (41%)	0.001*
	SÍ	40 (37%)	62 (59%)	
Consumo de alcohol	Nada	51 (47.2%)	61 (58.1%)	0.016*
	Ligero	51 (47.2%)	35 (33.3%)	
	Moderado	6 (5.6%)	9 (8.6%)	
Actividad Física	Nada	26 (24.3%)	25 (24%)	0.009*
	Ocasional	34 (31.8%)	21 (20.2%)	
	Casi Diaria	21 (19.6%)	22 (21.2%)	
	Diaria	20 (18.7%)	36 (34.6%)	
	Intensa	6 (5.6%)	0 (0%)	

*p-valor < 0,05 (Estadísticamente significativo). Datos expresados en frecuencias y porcentajes.

En la tabla 20 se recogen los FRCV, las ECV y el tratamiento. En el grupo de placa de ateroma se observa una mayor prevalencia de hipertensión, diabetes, dislipemia y ECV, detectándose diferencias significativas en comparación con los pacientes sin placa ($p < 0.001$). Encontramos también diferencias significativas en cuanto a la estratificación del RCV ($p < 0.001$). Se aprecia que el 40.4% de sujetos con placa de ateroma tenían riesgo moderado. En relación al tratamiento farmacológico, se observa una elevación significativa del consumo de IECA/ARA2, antiagregantes, estatinas, beta-bloqueantes, calcio-antagonistas, diuréticos, ADOs, insulina y otros hipolipemiantes en el grupo con placa.

Tabla 20. Factores de RCV, ECV y tratamiento según la presencia o no de placas de ateroma.

	Ausencia de placas (n=109)	Presencia de placas (n=109)	Sig. (p-valor)
Factores de RCV			
Diabetes	15 (13.8%)	38 (34.9%)	<0.001*
Hipertensión	40 (36.7%)	78 (71.6%)	<0.001*
Dislipemia	42 (38.5%)	75 (68.8%)	<0.001*
Obesidad	41 (37.6%)	44 (40.4%)	ns
ECV	6 (5.5%)	28 (25.7%)	<0.001*
Riesgo de ECV Framingham			
Riesgo Bajo	72(66.1%)	19(17.4%)	<0.001*
Riesgo Moderado	24(22%)	44(40.4%)	
Riesgo Alto	13(11.9%)	46(42.2%)	
Tratamiento			
IECAS/ARA2	28 (25.7%)	65 (59.6%)	<0.001*
Beta-Bloqueantes	15 (13.8%)	33 (30.3%)	0.003*
Calcio-antagonistas	10 (9.2%)	27 (24.8%)	0.002*
Diuréticos	18 (16.5%)	33 (30.3%)	0.016*
Otros antihipertensivos	3 (2.8%)	3 (2.8%)	ns
Antiagregantes	20 (18.3%)	56 (51.4%)	<0.001*
ADOs	13 (11.9%)	33 (30.3%)	0.001*
Insulina	1 (0.9%)	7 (6.4%)	0.031*
Estatinas	41 (37.6%)	41 (65.1%)	<0.001*
Otros hipolipemiantes	12 (11%)	27 (24.8%)	0.008*

*p-valor < 0,05 Estadísticamente significativo. Datos expresados en frecuencias y porcentajes

Los pacientes con placa de ateroma presentaron cifras significativamente más elevadas de TAS, TAD y PP. En relación a las variables analíticas, encontramos diferencias significativas en las cifras de glucosa, HbA1C, colesterol HDL y triglicéridos. En el grupo con placa de ateroma, las concentraciones de glucosa, HbA1C y triglicéridos fueron superiores y las de colesterol HDL más bajas. Estos resultados están descritos en la tabla 21.

Tabla 21. Presión arterial y las variables analíticas según la presencia o no de placas de ateroma.

	Ausencia de placas (n=109)	Presencia de placas (n=109)	Sig. (p-valor)
TAS (mmHg)	127.19 ± 15.34	135.84 ± 14.88	<0.001*
TAD (mmHg)	76.39 ± 9.38	79.34 ± 10.27	0.028*
Presión de pulso (mmHg)	50.79 ± 13.41	56.50 ± 13.68	0.002*
Glucosa (mg/dL)	98.07 ± 22.82	112.75 ± 37.80	0.001*
HbA1C (%)	5.77 ± 0.85	6.29 ± 1.02	0.018*
Creatinina (mg/dL)	0.88 ± 0.19	0.92 ± 0.19	ns
Colesterol Total (mg/dL)	139.95 ± 38.66	187.89 ± 46.83	ns
Colesterol HDL (mg/dL)	58.25 ± 17.25	51.22 ± 14.05	0.002*
Colesterol LDL (mg/dL)	113.61 ± 37.24	109.58 ± 42.50	ns
Triglicéridos (mg/dL)	112.95 ± 61.48	139.44 ± 88.99	0.012*

*p-valor < 0,05 Estadísticamente significativo. Datos expresados en media ± desviación estándar.

En la tabla 22 se muestran los datos referentes a las variables de RA con mejor correlación con el GIM, según la presencia o no de placas de ateroma. Se observa un aumento significativo del valor de todas las variables en el grupo con placa ($p < 0.001$). Esta significación estadística, aunque se atenúa, se mantiene al ajustar por edad, sexo, IMC, DM, hipertensión y dislipemia, excepto para el CAVI máximo.

Tabla 22. VOPcf e índices de RA según la presencia o no de placas de ateroma.

	Ausencia de placas (n=109)	Presencia de placas (n=109)	Sig. (p-valor)	Sig [§] (p-valor)
VOPcf (m/s)	8.51 ± 1.98	10.29 ± 2.19	<0.001*	0.001*
VOP máxima piernas (m/s)	7.04 ± 0.92	7.67 ± 0.94	<0.001*	0.043*
GTB (m/s)	4.18 ± 0.66	4.80 ± 0.79	<0.001*	0.001*
CAVI máximo	7.22 ± 2.49	9.05 ± 3.82	<0.001*	ns
baPWV máximo (cm/s)	1292.97 ± 310.86	1612.00 ± 520.44	<0.001*	<0.001*

*p-valor < 0,05 (Diferencias significativas). Sig[§]= p-valor ajustado para edad, sexo, IMC, DM, Hipertensión y Dislipemia. Datos expresados en media ± desviación estándar.

Al realizar una curva COR, tomando como línea de referencia la presencia de placas de ateroma, se observa que todas las variables tenían un valor significativamente comparable (Figura 23). Los intervalos de confianza se superponen, tal y como se muestra en la tabla 23. Destaca el valor del área bajo la curva de la VOPcf (0.741) y del GTB (0.731).

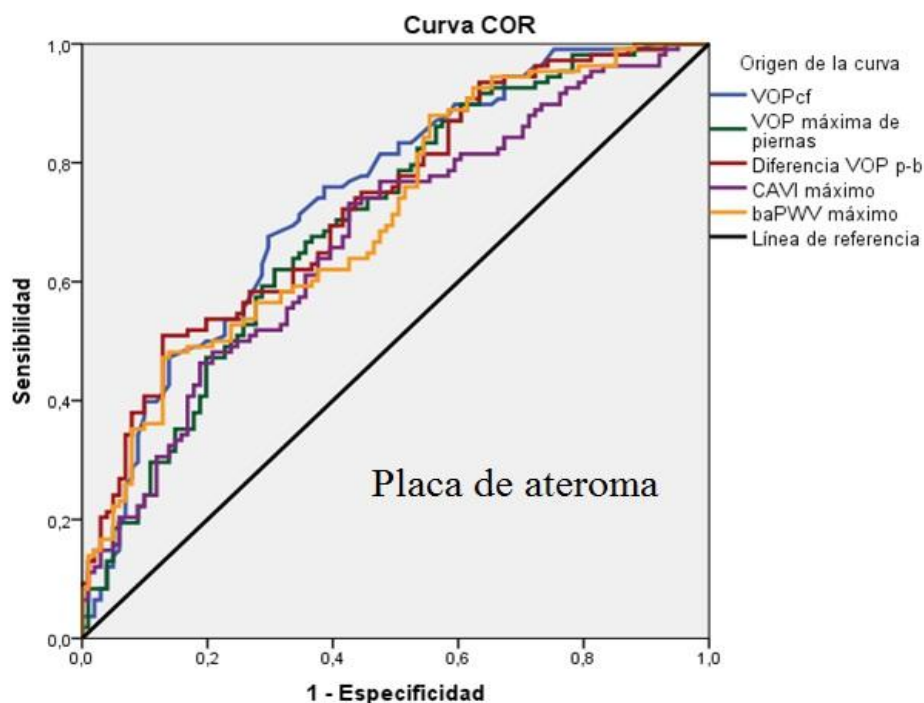


Figura 23. Curva COR de VOPcf medida con Complior y otras variables de Rigidez Arterial evaluadas con VOPITB, según la presencia de placa de ateroma.

Tabla 23. Áreas bajo la curva e intervalos de confianza de la VOP e Índices RA en la curva COR.

	Área bajo la curva	IC 95%	Sig.
VOPcf	0,741	0,674-0,808	<0,001*
VOP máxima de piernas	0,703	0,633-0,774	<0,001*
GTB	0,731	0,664-0,798	<0,001*
CAVI máximo	0,675	0,603-0,747	<0,001*
baPWV medio	0,712	0,643-0,781	<0,001*

*p<0,05 Estadísticamente significativo.

5.- ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN LA PRESENCIA O NO DE ENFERMEDAD CAROTÍDEA

Se ha definido la enfermedad carotídea como la presencia del combinado "pGIMc \geq 75 y/o placa de ateroma" en los distintos sujetos de la población estudiada. Se realizó un estudio comparativo de las características de la población según la presencia o no de enfermedad carotídea.

En la tabla 24, se muestra la edad y las características antropométricas de ambos grupos. La edad media fue significativamente mayor en el grupo con enfermedad carotídea (60.25 ± 11.75 vs 49.83 ± 14.04 ; $p < 0.001$). Se observa que el IMC (30.16 ± 5.23 vs 27.97 ± 5.37) y el Pabd, tanto en hombres (103.44 ± 10.65 vs 97.04 ± 11.23) como en mujeres (98.69 ± 12.45 vs 90.80 ± 16.08), fueron significativamente más elevados.

Tabla 24. Edad y parámetros antropométricos según la presencia o no de enfermedad carotídea.

	No Enfermedad carotídea (n=95)	Enfermedad carotídea (n=124)	Sig. (p-valor)
Edad (años)	49.83 \pm 14.04	60.25 \pm 11.75	<0.001*
Peso (kg)	75.13 \pm 14.62	81.25 \pm 15.82	0.004*
Talla (cm)	164.10 \pm 11.23	164.10 \pm 10.79	ns
IMC (kg/m ²)	27.97 \pm 5.37	30.16 \pm 5.23	0.003*
P. abdominal (cm)			
Hombres	97.04 \pm 11.23	103.44 \pm 10.65	0.002*
Mujeres	90.80 \pm 16.08	98.69 \pm 12.45	0.012*

*p-valor < 0,05 (Diferencias significativas). Datos expresados en media \pm desviación estándar.

En relación al sexo, antecedentes familiares de ECV precoz, hábitos tóxicos e higiénico-dietéticos (tabla 25), encontramos diferencias significativas entre ambos sexos ($p=0.025$), con mayor presencia de enfermedad carotídea en hombres. Se observan también diferencias significativas en relación al grado de actividad física realizada y a la historia de tabaquismo ($p=0.001$), con una prevalencia más elevada de enfermedad carotídea en pacientes con historia de tabaquismo.

Tabla 25. Sexo, antecedentes familiares de ECV precoz, hábitos tóxicos e higiénico-dietéticos según la presencia o no de enfermedad carotídea.

		No Enfermedad carotídea (n=95)	Enfermedad carotídea (n=124)	Sig. (p- valor)
Sexo	Hombre	47 (49.5%)	80 (64.5%)	0.025*
	Mujer	48 (50.5%)	44 (35.5%)	
Antecedentes familiares precoces	SI	38 (40%)	54 (43.5%)	ns
	NO	57 (60%)	70 (56.5%)	
Historia de tabaquismo	NO	62 (65.3%)	50 (42%)	0.001*
	SÍ	33 (34.7%)	69(58%)	
Consumo de alcohol	Nada	49 (51.6%)	64 (53.8%)	ns
	Ligero	41 (43.2%)	45 (37.8%)	
	Moderado	5 (5.3%)	10(8.4%)	
Actividad Física	Nada	22 (23.4%)	29 (24.6%)	0.001*
	Ocasional	32 (34%)	23 (19.5%)	
	Casi Diaria	19 (20.2%)	25 (21.2%)	
	Diaria	15 (16%)	41 (34.7%)	
	Intensa	6 (6.4%)	0 (0%)	

*p-valor < 0,05 (Estadísticamente significativo). Datos expresados en frecuencias y porcentajes.

En la tabla 26 se presentan los FRCV, las ECV y el tratamiento de ambos grupos. En el grupo de enfermedad carotídea se observa mayor prevalencia de hipertensión, diabetes, dislipemia y las ECV, detectándose diferencias significativas ($p < 0.001$) comparado con los pacientes sin enfermedad carotídea. En el análisis de la estratificación del RCV, encontramos diferencias significativas entre los distintos grupos de riesgo. Se puede destacar que un 40.3% de los pacientes de riesgo moderado tenía enfermedad carotídea. En relación al tratamiento farmacológico, destaca una elevación significativa del consumo de IECA/ARA2, antiagregantes, estatinas, beta-bloqueantes, calcio-antagonistas, diuréticos, ADOs y otros hipolipemiantes en el grupo con enfermedad carotídea.

Tabla 26. Factores de RCV, ECV y tratamiento según la presencia o no de enfermedad carotídea.

	No Enfermedad carotídea (n=95)	Enfermedad carotídea (n=124)	Sig. (p-valor)
Factores de RCV			
Diabetes	12 (12.6%)	41 (33.1%)	<0.001*
Hipertensión	32 (33.7%)	86 (69.4%)	<0.001*
Dislipemia	34 (35.8%)	83 (66.9%)	<0.001*
Obesidad	32 (33.7%)	53 (42.7%)	ns
ECV	5 (5.3%)	29 (23.4%)	<0.001*
Riesgo de ECV			
Framingham			
Riesgo Bajo	66 (69.5%)	25 (20.2%)	<0.001*
Riesgo Moderado	19 (20%)	50 (40.3%)	
Riesgo Alto	10 (10.5%)	49 (39.5)	
Tratamiento farmacológico			
IECAS/ARA2	22 (23.2%)	71 (57.3%)	<0.001*
Beta-Bloqueantes	13 (13.7%)	35 (28.2%)	0.010*
Calcio-antagonistas	8 (8.4%)	29 (23.4%)	0.003*
Diuréticos	14 (14.7%)	37 (29.8%)	0.009*
Otros antihipertensivos	3 (3.2%)	3 (2.4%)	ns
Antiagregantes	16 (16.8%)	60 (48.4%)	<0.001*
ADOs	10 (10.5%)	36 (29%)	0.001*
Insulina	1 (1.1%)	7 (5.6%)	ns
Estatinas	33 (34.7%)	79 (63.7%)	<0.001*
Otros hipolipemiantes	10(10.5%)	29 (23.4%)	0.014*

*p-valor < 0,05 Estadísticamente significativo. Datos expresados en frecuencias y porcentajes

Los pacientes con enfermedad carotídea, presentaron cifras significativamente más elevadas de TAS, TAD y PP. Respecto a los resultados obtenidos en las variables analíticas, se observan diferencias significativas en cuanto a las cifras de glucosa, HbA1C, colesterol HDL y triglicéridos. En el grupo con enfermedad carotídea, las concentraciones de

glucosa, HbA1C y triglicéridos fueron superiores y las de colesterol HDL inferiores. Los resultados se muestran en la tabla 27.

Tabla 27. Presión arterial y variables analíticas según la presencia o no de enfermedad carotídea

	No Enfermedad carotídea (n=95)	Enfermedad carotídea (n=124)	Sig. (p-valor)
TAS (mmHg)	126.49 ± 15.79	135.53 ± 14.54	<0.001*
TAD (mmHg)	76.17 ± 9.36	79.17 ± 10.14	0.026*
Presión de pulso (mmHg)	50.32 ± 13.98	56.36 ± 13.22	0.001*
Glucosa (mg/dL)	96.09 ± 17.54	112.46 ± 38.29	<0.001*
HbA1C (%)	5.67 ± 0.69	6.30 ± 1.05	0.005*
Creatinina (mg/dL)	0.88 ± 0.19	0.91 ± 0.18	ns
Colesterol Total (mg/dL)	194.83 ± 39.38	187.71 ± 45.34	ns
Colesterol HDL (mg/dL)	60.11 ± 17.52	50.65 ± 13.53	<0.001*
Colesterol LDL (mg/dL)	113.90 ± 38.44	109.69 ± 40.99	ns
Triglicéridos (mg/dL)	107.29 ± 58.18	140.46 ± 86.98	0.001*

*p-valor < 0,05 Estadísticamente significativo. Datos expresados en media ± desviación estándar.

La tabla 28 recoge los resultados de los índices de RA, con mejor correlación con el GIM, medidos en ambos grupos. Se observa una elevación significativa de todos los valores en el grupo con enfermedad carotídea ($p < 0.001$). Esta significación, aunque se atenúa, se mantiene al ajustar por edad, sexo, IMC, DM, hipertensión y dislipemia.

Tabla 28. VOPcf e índices de RA según la presencia o no de enfermedad carotídea.

	No Enfermedad carotídea (n=95)	Enfermedad carotídea (n=124)	Sig. (p- valor)	Sig [*] (p-valor)
VOPcf (m/s)	8.49 ± 2.00	10.13 ± 2.21	<0.001*	0.006*
VOP máxima piernas (m/s)	6.97 ± 0.91	7.65 ± 0.93	<0.001*	0.022*
GTB (m/s)	4.15 ± 0.66	4.76 ± 0.78	<0.001*	0.001*
CAVI máximo	7.08 ± 2.40	8.96 ± 3.72	<0.001*	0.040*
baPWV máximo (cm/s)	1286.07 ± 318.17	1580.83 ± 502.50	<0.001*	0.002*

p-valor < 0,05 (Diferencias significativas). Sig^{} = p-valor ajustado para edad, sexo, IMC, DM, Hipertensión y Dislipemia. Datos expresados en media ± desviación estándar.

Al realizar una curva COR tomando como línea de referencia la presencia de enfermedad carotídea, se observa como todas las variables tienen un valor significativamente comparable (Figura 24). Los intervalos de confianza se superponen, tal y como se muestra en la tabla 29. Destaca el valor área bajo la curva de la VOPcf (0.728) y del GTB (0.723).

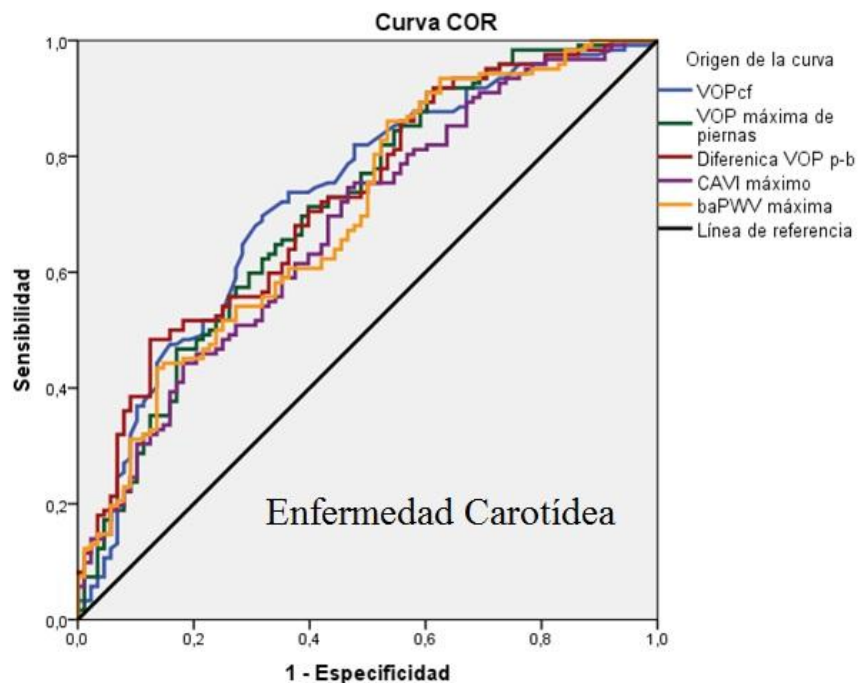


Figura 24. Curva COR de VOPcf medida con Complior y otras variables de RA, evaluadas con VOPITB según la presencia de enfermedad carotídea.

Tabla 29. Áreas bajo la curva e intervalos de confianza de la VOP e índices RA en la curva COR según enfermedad carotídea.

	Área bajo la curva	IC 95%	Sig.
VOPcf	0,728	0,658-0,797	<0,001*
VOP máxima de piernas	0,712	0,641-0,783	<0,001*
GTB	0,723	0,655-0,792	<0,001*
CAVI máximo	0,679	0,606-0,751	<0,001*
baPWV medio	0,698	0,627-0,770	<0,001*

*p<0,05 Estadísticamente significativo.

6. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA DETECCIÓN DE ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA CON LAS TÉCNICAS UTILIZADAS, SEGÚN LA PRESENCIA O NO DE ECV.

En nuestro trabajo, se ha considerado la presencia de arteriosclerosis subclínica ante el hallazgo de un $pGIM \geq 75$ y/o placa de ateroma y/o $VOPcf \geq 10m/s$.

Se ha analizado la relación entre el diagnóstico de aterosclerosis subclínica por las diferentes técnicas utilizadas en el estudio y la presencia de ECV clínica. Se observó que la prevalencia de ECV fue significativamente mayor en los pacientes con arteriosclerosis subclínica ($p < 0.001$), determinada por cualquiera de los métodos. Se destaca la detección de aterosclerosis subclínica en el 93.8% de los pacientes con ECV.

Tabla 30. ECV según la presencia de arteriosclerosis subclínica.

	NO ECV (n=177)	ECV (n=32)	Sig. (p-valor)
SI	105 (59.3%)	30 (93.8%)	$<0.001^*$
NO	72 (40.7%)	2 (6.3%)	

*p-valor < 0,05 (Estadísticamente significativo). Datos expresados en frecuencias y porcentajes.

VII.-DISCUSIÓN

El principal resultado del presente estudio ha sido confirmar la relación existente entre la rigidez de las grandes arterias (aorta y extremidades) y la arteriosclerosis carotídea. La fortaleza de la correlación de la RA con la ateromatosis carotídea es similar cuando se determina con el dispositivo VOPITB en las extremidades, como con el método de referencia (VOPcf) en la aorta. La evaluación de la rigidez en grandes arterias se complementa con la medición de la carga arteriosclerótica estudiada por ecografía carotídea de alta resolución en la detección de pacientes con riesgo cardiovascular elevado. La combinación de ambos métodos permitió identificar a la mayoría de los pacientes que habían presentado un acontecimiento cardiovascular.

La medición del GIM en la pared posterior de la arteria carótida común está aceptada como un marcador de arteriosclerosis subclínica, y su determinación está recomendada por las guías de prevención cardiovascular (Andrus & Lacaille, 2014; Bots et al., 2007). Varios estudios longitudinales (Bots, Hoes, Koudstaal, Hofman, & Grobbee, 1997; Chambless et al., 1997; Mancia et al., 2013) y un metaanálisis (Lorenz, Markus, Bots, Rosvall, & Sitzer, 2007) demuestran que un aumento del GIM se correlaciona con una mayor mortalidad por eventos cardiovasculares arterioscleróticos. Sin embargo, si en el territorio carotídeo, además del GIM, se valora la presencia de placas de ateroma, el valor predictivo de la ecografía para el desarrollo de ECV aumenta, permitiendo mejorar la estratificación del RCV (Den Ruijter et al., 2012; Inaba, Chen, & Bergmann, 2012). Probablemente sea debido a que el GIM y la placa de ateroma reflejan distintos estadios de la evolución fisiopatológica de la enfermedad arteriosclerótica, siendo los pacientes con placas de ateroma los que padecen una enfermedad más evolucionada, comportando un RCV mayor. Además, la medición del GIM en la pared posterior de la arteria carótida común – lugar recomendado por los consensos (Stein et al., 2008)- puede infravalorar la enfermedad, al prestar menor atención al estudio de zonas con mayor afectación arteriosclerótica por su exposición a flujos más turbulentos, como ocurre en el bulbo carotídeo y la arteria carótida interna. De esta manera, algunos pacientes con RCV elevado

pueden presentar un GIM normal en la arteria carótida común, pero elevado en el bulbo carotídeo y en la arteria carótida interna, territorios con mayor dificultad técnica exploratoria y sin firme recomendación para la medición del GIM (Touboul et al., 2007).

La heterogeneidad metodológica de los principales estudios sobre la valoración de la ateromatosis carotídea (Baldassarre et al., 2012; Chambless et al., 1997; Johnsen et al., 2007; Yeboah et al., 2012), puede haber influido en que las guías de prevención cardiovascular no hayan establecido una recomendación firme de su exploración. No obstante, debido a la accesibilidad del territorio carotídeo, la mayoría de los expertos coinciden en aconsejar la evaluación de la lesión subclínica en dicha región (Andrus & Lacaille, 2014; Mancía et al., 2013). La utilización de ultrasonidos para este fin está considerada una técnica no invasiva, barata y relativamente sencilla (Weber et al., 2015). Sin embargo, requiere tiempo de aprendizaje, un técnico experimentado para conseguir mediciones reproducibles y un equipo de ultrasonido con sonda lineal, no siempre disponible en la práctica clínica habitual.

La VOP es una medida de RA asociada al daño vascular con alto poder predictivo de futuros acontecimientos cardiovasculares, sobre todo en pacientes hipertensos (Ben-Shlomo et al., 2014). Las guías terapéuticas de hipertensión arterial recomiendan su medición para evaluar lesión de órgano diana (Mancía et al., 2013). El estudio de la RA es de gran utilidad en la estratificación de pacientes con RCV moderado. La RA es el resultado de un proceso degenerativo, que afecta principalmente a la matriz extracelular de las arterias elásticas, provocado por el envejecimiento, la hipertensión arterial y otros factores de riesgo vascular. Cuando coinciden varios de ellos el proceso resulta muy acelerado. Los cambios producidos en las proteínas de la matriz extracelular alteran las propiedades mecánicas de la pared del vaso y activan mecanismos implicados en la aterosclerosis (Palombo & Kozakova, 2016). La evaluación de la RA se realiza con varias técnicas, la más común

es la medida de la VOP en la aorta, considerada la prueba de referencia. Su determinación se obtiene localizando y midiendo el tiempo que transcurre desde la aparición de la onda de pulso en la carótida hasta alcanzar la femoral en el pliegue inguinal. La distancia entre ambos puntos se mide con una cinta métrica. La VOP resultante del cociente entre la distancia y el tiempo es la VOPcf (Laurent et al., 2006). Su medición se realiza con distintos dispositivos, los más utilizados son SphygmoCor® y Complior®. La rentabilidad diagnóstica de ambos aparatos es similar (Asmar et al., 2001). En nuestro estudio utilizamos el Complior®, debido a la experiencia de uso previa del equipo investigador.

La arteriosclerosis afecta a distintos territorios vasculares, por lo que su presencia en alguno de ellos suele acompañarse de enfermedad en el resto (Bots, Witteman, & Grobbee, 1993; Bots, Hofman, & Grobbee, 1994; Burke et al., 1995; Cohen et al., 2013). Distintos trabajos han demostrado la existencia de una relación entre la ateromatosis carotídea y coronaria, evaluada por cateterismo (Bots et al., 2007) o mediante la cuantificación del calcio coronario (Amato et al., 2007; Gronewold et al., 2014; Newman et al., 2008; Taylor et al., 2008). También se ha asociado la presencia de ateromatosis carotídea con la rigidez de grandes arterias, determinada por la VOP (Kasliwal et al., 2004; van Popele et al., 2001; Zureik et al., 2002). La existencia de factores de riesgo comunes para el desarrollo de arteriosclerosis y rigidez arterial explica la afectación simultánea en distintos territorios arteriales. La intensidad de su afectación es variable dependiendo de las diferentes condiciones hemodinámicas locales (Cecelja & Chowienczyk, 2009).

Uno de los objetivos de este trabajo fue estudiar la relación entre la RA central y la arteriosclerosis carotídea. Nuestros resultados muestran que existe una correlación aceptable entre la VOPcf y el GIM carotídeo: $r=0.398$ ($p<0.001$), comparable a la publicada por otros autores (Posadzy-Malaczynska et al., 2005). Llamativamente, Zureik et al, encuentran una

asociación de enfermedad arteriosclerótica carotídea con la RA, evaluada mediante Complior®, similar a la observada en nuestra población (Zureik et al., 2002). La reproducibilidad de estos resultados en nuestra población confirma la relación existente entre la rigidez de las grandes arterias y la enfermedad carotídea.

A pesar de la utilidad clínica de la medición de la RA y las recomendaciones de uso, no se ha alcanzado la implementación clínica deseada. Entre los principales inconvenientes figuran los siguientes (Pichler et al., 2015; Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration, 2010):

- La dificultad para obtener un registro idóneo de los pulsos, condicionado tanto por las características del paciente (grasa abdominal y pudor a la exposición del área inguinal), como de la pericia y entrenamiento del técnico.
- La variabilidad de los equipos en la medición de la VOPcf, en parte debido a errores en la medición manual de la distancia entre el punto carotídeo y el inguinal.
- El elevado precio de los aparatos y la necesidad de recambio periódico de sus sensores.

Con la intención de simplificar la técnica, se han desarrollado dispositivos que miden la RA en arterias periféricas (más accesibles), determinando la VOP en el brazo y la pierna por diferentes técnicas (Vlachopoulos, Aznaouridis, & Stefanadis, 2010). Entre los equipos más utilizados se encuentran el modelo VP-1000/2000 PWV/ABI (Omron-Colin, Japón) (Yamashina et al., 2002), con el que se obtiene la variable baPWV, y el dispositivo VASERA-1500 (Fukuda-Denshi Co, Japón) (Shirai et al., 2011), que calcula el índice CAVI, estimando la VOP entre el corazón y la pierna, corregida para la presión arterial del brazo. Estos equipos han demostrado

rentabilidad diagnóstica similar a la VOPcf, confirmándose su utilidad clínica en diversos trabajos (Amoh-Tonto, Malik, Kondragunta, Ali, & Kullo, 2009; Tanaka et al., 2009). (Munakata, 2014; Shirai et al., 2011; Sugawara & Tanaka, 2015). Sin embargo, tal y como ocurre con los dispositivos que miden la VOPcf, también presentan limitaciones:

- Pueden cometer errores en sus medidas. Para el cálculo de la salida de la onda de pulso del corazón toman como referencia la última vibración del registro sonográfico en el yugulum (escotadura yugular esternal). La presencia de pequeñas vibraciones terminales en el sonograma puede condicionar un punto de medición equivoco. Estos equipos registran sólo de 3 a 5 ondas consecutivas, seleccionadas por su calidad, con lo que el cálculo de la media de la VOP en base a este pequeño número de medidas, supone mayor probabilidad de error. Por otra parte, la medida que realizan no tiene traducción fisiológica. El baPWV simula una hipotética onda que circulara desde el brazo a la pierna a velocidad constante. Sin embargo, las arterias de este trayecto, por su diferente anatomía y patrón hemodinámico, presentan distintos grados de enfermedad, que condicionan que en cada territorio arterial la VOP sea diferente. Por tanto, igualar la VOP del brazo a la pierna sería otra fuente de confusión.
- La presión arterial tiene gran influencia sobre la VOP, con lo que el cálculo del baPWV puede variar según la TA del individuo. Para minimizar este efecto, se desarrolló el índice CAVI (Shirai, Utino, Otsuka, & Takata, 2006). Una de las limitaciones del CAVI parece ser la influencia que tiene la contracción fisiológica del músculo liso sobre el tono vascular, aumentando el valor del CAVI sin relación con la

presencia de rigidez arterial (Sun, 2013).

Para solventar las limitaciones de los dispositivos anteriores, nuestro grupo, compuesto por investigadores del Departamento de Electrónica de la Escuela de Ingenieros Industriales de la Universidad de Extremadura (UNEX), clínicos del Hospital San Pedro de Alcántara y de Atención Primaria de Cáceres, así como por enfermeros de la Facultad de Enfermería de la UNEX, han desarrollado VOPITB, un dispositivo que mide la VOP de manera independiente y precisa en brazos y piernas. Las medidas obtenidas permiten conocer la VOP en cada territorio explorado y establecer nuevos índices y variables que pudieran reflejar el daño vascular producido por la arteriosclerosis. La VOP en el brazo, calculada con VOPITB, ha sido validada con mediciones intravasculares realizadas por cateterismo ($r=0.83$), mostrando aceptables coeficientes de variabilidad inter e intraobservador ($r=0.87$ y $r=0.91$, respectivamente) (Munoz-Torrero et al., 2014). La VOP medida con VOPITB se ha correlacionado con la VOPcf determinada con Complior® (Rico, 2015), obteniendo resultados comparables a otros equipos disponibles en el mercado. Las variables estudiadas hasta la fecha que presentan mejor correlación son: la VOP máxima de piernas: $r= 0.669$ ($p<0.001$) y el Gradiente tobillo-brazo (GTB): $r= 0.571$ ($p<0.001$). Los resultados de dichas variables, inéditas de VOPITB, son similares a los obtenidos con las incorporadas recientemente al equipo (baPWV y CAVI), también utilizadas por otros dispositivos comerciales: correlación de VOPcf respecto a baPWV: $r=0.510$ ($p<0.001$) y respecto a CAVI: $r=0.663$ ($p<0.001$). Observar estas asociaciones en el total de los subgrupos de pacientes estudiados, sugiere que los resultados pueden ser aplicables a las situaciones clínicas más frecuentes. Además, comprobamos que las influencias de la edad y la presión arterial sobre las mediciones de VOPITB tienen un efecto similar a las observadas con la técnica de referencia - Complior® - fortaleciendo la validez y fiabilidad de VOPITB.

En nuestro estudio pudimos establecer la relación entre la aterosclerosis carotídea y las distintas variables de RA periférica medidas con VOPITB. Se observó una correlación aceptable entre el GIM y las variables CAVI máximo: $r=0.379$ ($p<0.001$) y baPWV máximo: $r=0.332$ ($p<0.001$). Estos hallazgos son comparables a los descritos por otros autores (Kasliwal et al., 2004; Okura et al., 2007; Suzuki, Kurosu, Kon, & Tomaru, 2014). Kasliwal et al., encuentran una correlación de 0.47 ($p<0.001$) entre GIM y baPWV (Kasliwal et al., 2004). Suzuki et al., obtienen una "r" de 0.435 ($p<0.001$) entre el GIM y CAVI (Suzuki, Kurosu, Kon, & Tomaru, 2014). Al estudiar la relación de los índices propios de VOPITB con el GIM, encontramos una "r" de 0.442 ($p<0.001$) para la VOP máxima de piernas y de 0,454 ($p<0.001$) para el GTB. Se observan valores ligeramente superiores al resto de las variables investigadas, habituales en la evaluación de la rigidez vascular: VOPcf: $r=0.398$ ($p<0.001$), CAVI máximo: $r=0.379$ ($p<0.001$) y baPWV máximo: $r=0.332$ ($p<0.001$).

Nuestro dispositivo explora diferentes territorios arteriales afectados con distinta intensidad por la arteriosclerosis. Aunque comparten los mismos factores de riesgo vascular, localmente inciden de diferente modo (Palombo & Kozakova, 2016). De aquí que la enfermedad carotídea no correlacione más estrechamente con la rigidez arterial, sin menosprecio de la utilidad clínica de VOPITB y otros dispositivos comerciales. En nuestro estudio encontramos una asociación significativa entre la enfermedad aterosclerótica – reflejado en las medidas con VOPITB- y sus principales FRCV (HTA, dislipemia, diabetes y tabaquismo), similar a la comunicada por otros autores (Palombo & Kozakova, 2016; Selwaness et al., 2014).

Los resultados descritos previamente fueron producto del análisis cuantitativo de la relación entre los valores del GIM y las variables de RA. Cuando comparamos de manera más precisa la carga arteriosclerótica carotídea, considerando el percentil del $GIM \geq 75$ según edad y sexo o la presencia de placas de ateroma, encontramos que no existe relación entre los

pacientes con percentil del $GIM \geq 75$ y la RA, pero sí con la presencia de placas de ateroma o con la combinación de ambas (enfermedad carotídea), hallazgos que reflejan de manera más específica la enfermedad arteriosclerótica carotídea. Se observó una asociación independiente y significativa de las placas de ateroma y la enfermedad carotídea, tanto con la RA central como con la RA periférica. Al realizar un ajuste por edad, hipertensión arterial y los principales FRCV persiste la significación de esta relación. Sin embargo, no encontramos asociación de las variables estudiadas con el percentil del $GIM \geq 75$ o ésta fue débil, perdiéndose tras el ajuste para estos factores de riesgo vascular.

En el estudio de curvas COR para valorar la capacidad de discriminación de las variables de RA en la arteriosclerosis carotídea, encontramos resultados comparables en todos los parámetros estudiados en cuanto a la presencia de placa de ateroma y enfermedad carotídea, pero no en relación al percentil del $GIM \geq 75$ aislado. Destacó un área bajo la curva mayor de 0.7 para GTB y VOPcf. Por tanto, nuestros hallazgos muestran que el GTB y la VOPcf podrían ser los valores de mayor utilidad para la estratificación de RCV. El GTB compara la VOP de las piernas y los brazos en el mismo paciente, lo que podría evitar la necesidad de realizar ajustes para edad y sexo, necesarios en el estudio de la VOPcf.

Los hallazgos comentados previamente son concordantes con otros estudios. Zureik et al, muestran que la RA se correlaciona de forma independiente con la presencia de placas de ateroma, pero no con el GIM medido en los sitios libres de placa, donde la relación se pierde al ajustar por la edad y presión arterial (Zureik et al., 2002). Sin embargo, en el estudio ARIC (Riley, Evans, Sharrett, Burke, & Barnes, 1997) se observa relación de la RA con el GIM mayor al percentil 90. Este percentil es superior al considerado en nuestro trabajo (percentil $GIM \geq 75$). La asociación entre la presencia de placas de ateroma y RA también se ha observado en estudios clásicos como el Rotterdam (van Popele et al., 2001). Diversos autores

sostienen que la relación existente entre la formación de placas de ateroma y la rigidez de grandes arterias se produce por las alteraciones del flujo sanguíneo en la microcirculación vascular (Hashimoto & Ito, 2009; Ishikawa et al., 2008; Selwaness et al., 2014). Ishikawa et al, relacionan la RA con la afectación de la microcirculación cerebral, que conduce a infartos cerebrales (Ishikawa et al., 2008). En un estudio reciente sobre 6.527 pacientes, la RA se relaciona con el desarrollo de cambios estructurales producidos en las placas de ateroma, como la formación de hemorragias intraplaca, que conllevan a un aumento de eventos isquémicos cerebrovasculares agudos (Selwaness et al., 2014). Aunque el proceso de RA se relaciona con múltiples mecanismos patogénicos de la arterosclerosis, su asociación es mayor cuanto más avanzada está la enfermedad. Algunos autores sugieren que la RA es precursora de los cambios que provocan el desarrollo de la aterosclerosis (Palombo & Kozakova, 2016). Por lo que, una detección y abordaje precoz de los pacientes con RA podría ser beneficioso en la prevención cardiovascular.

La aterosclerosis subclínica tiene un alto valor predictivo de ECV. Numerosos estudios demuestran que el aumento del GIM y el hallazgo de placas de ateroma en el territorio carotídeo están asociados a un incremento de mortalidad cardiovascular (Bots, Hoes, Koudstaal, Hofman, & Grobbee, 1997; Chambless et al., 1997; Lorenz, Markus, Bots, Rosvall, & Sitzer, 2007; Mancia et al., 2013). La presencia de placas de ateroma puede ser un marcador superior en la predicción de eventos CV, comparado con el GIM medido en la arteria carótida común (Mathiesen et al., 2011; Plichart et al., 2011). Sin embargo, en la estratificación del riesgo vascular la evaluación conjunta de estos dos parámetros permite una mejor estratificación del paciente con riesgo intermedio (Nambi et al., 2010; Touboul, Labreuche, Vicaut, Amarenco, & GENIC Investigators, 2005). Yuk et al demuestran que la evaluación combinada de distintos parámetros de arteriosclerosis subclínica son un fuerte predictor de mortalidad y ECV (Yuk et al., 2015). Recientemente, un estudio sobre 356 pacientes hipertensos, demuestra que la VOP junto a la presencia de placas de ateroma presentan una capacidad

de predicción del primer evento cardiovascular, superior a la medición aislada del GIM (Kawai et al., 2013). Nuestros resultados coinciden con estos autores; la presencia de placas y el GIM aumentado discriminan mejor los pacientes de alto riesgo que cualquiera de ellos individualmente. Por otra parte, la VOP ha demostrado ser predictor independiente de muerte y ECV (Terai et al., 2008).

Finalmente, como último objetivo, nos propusimos estudiar la capacidad discriminativa para la presencia de ECV del conjunto de todas las variables de arteriosclerosis subclínica contempladas en nuestra investigación. El hallazgo de enfermedad carotídea y/o la VOPcf alta ($\geq 10\text{m/s}$), determinada con Complior®, identifican prácticamente a la totalidad de los pacientes con ECV (93%). Por tanto, el uso combinado de estos métodos podría complementarse en el diagnóstico precoz de la arteriosclerosis subclínica, proporcionando beneficios potenciales para implementar medidas terapéuticas preventivas.

El presente trabajo tiene ciertas limitaciones. Entre ellas destacamos el pequeño número de pacientes, reclutados de una sola institución, con un número reducido de controles y una distribución heterogénea de los grupos. Al tratarse de un estudio transversal, sólo permite especular acerca de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes entre la asociación de las variables de rigidez arterial y la ateromatosis carotídea. Aunque se intentó minimizar la influencia de los medicamentos vasoactivos sobre las mediciones de las VOP, no podemos afirmar que se alcanzara este objetivo. No obstante, las condiciones se aproximan a las de la práctica clínica diaria, permitiendo generalizar nuestros resultados a las situaciones clínicas habituales. Finalmente, las mediciones de CAVI y baPWV incorporadas a VOPITB necesitan homologarse, aunque nuestros resultados son equiparables a los publicados por otros investigadores. Es necesario realizar estudios que permitan confirmar la utilidad de VOPITB.

VIII.- CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente trabajo son las que se detallan a continuación:

1. La rigidez de las grandes arterias (aorta y extremidades) está asociada con la arteriosclerosis carotídea.
2. La rigidez arterial central y de arterias periféricas se asocian de forma independiente tanto con la presencia de placas de ateroma como con la combinación del $GIM \geq 75$ y placas de ateroma.
3. El GTB medido con VOPITB discrimina a los pacientes con enfermedad arteriosclerótica carotídea de manera similar a la VOPcf.
4. La evaluación de la rigidez en grandes arterias se complementa con la medición de la carga arteriosclerótica, estudiada por ecografía carotídea de alta resolución, en la estratificación de pacientes según su riesgo cardiovascular.

IX.- BIBLIOGRAFÍA

Agatston, A. S., Janowitz, W. R., Hildner, F. J., Zusmer, N. R., Viamonte, M., Jr, & Detrano, R. (1990). Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 15(4), 827-832. doi:0735-1097(90)90282-T [pii]

Ageenkova O, Purygina M. Central aortic blood pressure, augmentation index, and reflected wave transit time: reproducibility and repeatability of data obtained by oscillometry. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:649-56. doi: 10.2147/VHRM.S24877

Agnelli, G., Cimminiello, C., Meneghetti, G., Urbinati, S., & Polyvascular Atherothrombosis Observational Survey (PATHOS) Investigators. (2006). Low ankle-brachial index predicts an adverse 1-year outcome after acute coronary and cerebrovascular events. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 4(12), 2599-2606. doi:JTH2225 [pii]

Amato, M., Montorsi, P., Ravani, A., Oldani, E., Galli, S., Ravagnani, P. M., Baldassarre, D. (2007). Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: Correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. *European Heart Journal*, 28(17), 2094-2101. doi:ehm244 [pii]

American Diabetes Association. (2014). Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*, 37 Suppl 1, S14-80. doi:10.2337/dc14-S014 [doi]

Aminbakhsh, A., & Mancini, G. B. (1999). Carotid intima-media thickness measurements: What defines an abnormality? A systematic review. *Clinical and Investigative Medicine. Medecine Clinique Et Experimentale*, 22(4), 149-157.

- Ammirati, E., Cianflone, D., Vecchio, V., Banfi, M., Vermi, A. C., De Metrio, M., Norata, G. D. (2012). Effector memory T cells are associated with atherosclerosis in humans and animal models. *Journal of the American Heart Association*, 1(1), 27-41. doi:10.1161/JAHA.111.000125 [doi]
- Amoh-Tonto, C. A., Malik, A. R., Kondragunta, V., Ali, Z., & Kullo, I. J. (2009). Brachial-ankle pulse wave velocity is associated with walking distance in patients referred for peripheral arterial disease evaluation. *Atherosclerosis*, 206(1), 173-178. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.003 [doi]
- Anderson, T. J., Gregoire, J., Hegele, R. A., Couture, P., Mancini, G. B., McPherson, R., Ur, E. (2013). 2012 update of the canadian cardiovascular society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *The Canadian Journal of Cardiology*, 29(2), 151-167. doi:10.1016/j.cjca.2012.11.032 [doi]
- Andrus, B., & Lacaille, D. (2014). 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Pt A), 2886. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.606 [doi]
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent, C., Blackwell, L., Collins, R., Emberson, J., Godwin, J., Zanchetti, A. (2009). Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* (London, England), 373(9678), 1849-1860. doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1 [doi]
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. (2002). Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death,

myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 324(7329), 71-86.

Arnett, D. K., Evans, G. W., & Riley, W. A. (1994). Arterial stiffness: A new cardiovascular risk factor? *American Journal of Epidemiology*, 140(8), 669-682.

Ascaso JF. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del grupo de trabajo Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. *Av Diabetol*. 2004; 20: 13-8.

Ascherio, A., Rimm, E. B., Hernan, M. A., Giovannucci, E. L., Kawachi, I., Stampfer, M. J., & Willett, W. C. (1998). Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation*, 98(12), 1198-1204.

Asmar, R., Topouchian, J., Pannier, B., Benetos, A., Safar, M., & Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. (2001). Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. the complior study. scientific, quality control, coordination and investigation committees of the complior study. *Journal of Hypertension*, 19(4), 813-818.

Aterosclerosis subclínica: Definición, importancia pronóstica y detección imagiológica . (2014). *Avances Cardiol*, 34(Supl 2), S36-S43.

Authors/Task Force members, Windecker, S., Kolh, P., Alfonso, F., Collet, J. P., Cremer, J., Witkowski, A. (2014). 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: The task force on myocardial revascularization of the european society of cardiology (ESC) and the european association for cardio-thoracic surgery (EACTS) developed with the special contribution of the european association of percutaneous

cardiovascular interventions (EAPCI). *European Heart Journal*, 35(37), 2541-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278 [doi]

Bachmann, J. M., Willis, B. L., Ayers, C. R., Khera, A., & Berry, J. D. (2012). Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: The cooper center longitudinal study. *Circulation*, 125(25), 3092-3098. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065490 [doi]

Badimon, L., Vilahur, G., & Padro, T. (2009). Lipoproteins, platelets and atherothrombosis. *Revista Espanola De Cardiologia*, 62(10), 1161-1178. doi:13141803 [pii]

Baldassarre, D., Amato, M., Bondioli, A., Sirtori, C. R., & Tremoli, E. (2000). Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 31(10), 2426-2430.

Baldassarre, D., Amato, M., Pustina, L., Castelnuovo, S., Sanvito, S., Gerosa, L., Sirtori, C. R. (2007). Measurement of carotid artery intima-media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events. *Atherosclerosis*, 191(2), 403-408. doi:S0021-9150(06)00196-1 [pii]

Baldassarre, D., Hamsten, A., Veglia, F., de Faire, U., Humphries, S. E., Smit, A. J., IMPROVE Study Group. (2012). Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: Results of the IMPROVE (carotid intima media thickness [IMT] and IMT-progression as predictors of vascular events in a high risk european population) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(16), 1489-1499. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.034 [doi]

- Barlow, C. E., Defina, L. F., Radford, N. B., Berry, J. D., Cooper, K. H., Haskell, W. L., Lakoski, S. G. (2012). Cardiorespiratory fitness and long-term survival in "low-risk" adults. *Journal of the American Heart Association*, 1(4), e001354. doi:10.1161/JAHA.112.001354 [doi]
- Belch, J., MacCuish, A., Campbell, I., Cobbe, S., Taylor, R., Prescott, R., Royal College of Physicians Edinburgh. (2008). The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: Factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 337, a1840. doi:10.1136/bmj.a1840 [doi]
- Ben-Shlomo, Y., Spears, M., Boustred, C., May, M., Anderson, S. G., Benjamin, E. J., Wilkinson, I. B. (2014). Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: An individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(7), 636-646. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063 [doi]
- Berridge, D. C., Kessel, D. O., & Robertson, I. (2013). Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6):CD002784. doi(6), CD002784. doi:10.1002/14651858.CD002784.pub2 [doi]
- Berry, J. D., Liu, K., Folsom, A. R., Lewis, C. E., Carr, J. J., Polak, J. F., . . . Lloyd-Jones, D. M. (2009). Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: The coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*, 119(3), 382-389. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800235 [doi]

- Bertuccio, P., Levi, F., Lucchini, F., Chatenoud, L., Bosetti, C., Negri, E., & La Vecchia, C. (2011). Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: Recent trends in Europe. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation : Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 18(4), 627-634. doi:10.1177/1741826710389393 [doi]
- Bhupathiraju, S. N., Tobias, D. K., Malik, V. S., Pan, A., Hruby, A., Manson, J. E., Hu, F. B. (2014). Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: Results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(1), 218-232. doi:10.3945/ajcn.113.079533 [doi]
- Bia D. & Zócalo Y. (2014) Rigidez arterial: evaluación no invasiva en la práctica clínica. Importancia clínica y análisis de las bases metodológicas de los equipos disponibles para su evaluación. *Revista Uruguaya en Cardiología*, 29:39-59.
- Bisoendial, R. J., Hovingh, G. K., de Groot, E., Kastelein, J. J., Lansberg, P. J., & Stroes, E. S. (2002). Measurement of subclinical atherosclerosis: Beyond risk factor assessment. *Current Opinion in Lipidology*, 13(6), 595-603. doi:10.1097/01.mol.0000044002.02154.9f [doi]
- Boekholdt, S. M., Arsenault, B. J., Mora, S., Pedersen, T. R., LaRosa, J. C., Nestel, P. J., Kastelein, J. J. (2012). Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: A meta-analysis. *Jama*, 307(12), 1302-1309. doi:10.1001/jama.2012.366 [doi]

- Bolland, M. J., Avenell, A., Baron, J. A., Grey, A., MacLennan, G. S., Gamble, G. D., & Reid, I. R. (2010). Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: Meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 341, c3691. doi:10.1136/bmj.c3691 [doi]
- Bolland, M. J., Grey, A., Avenell, A., Gamble, G. D., & Reid, I. R. (2011). Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: Reanalysis of the women's health initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 342, d2040. doi:10.1136/bmj.d2040 [doi]
- Bogert, L. W., & van Lieshout, J. J. (2005). Non-invasive pulsatile arterial pressure and stroke volume changes from the human finger. *Experimental Physiology*, 90(4), 437-446. doi:expphysiol.2005.030262 [pii]
- Bots, M. L., Baldassarre, D., Simon, A., de Groot, E., O'Leary, D. H., Riley, W., Grobbee, D. E. (2007). Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: Weak or strong relations? *European Heart Journal*, 28(4), 398-406. doi:eh1482 [pii]
- Bots, M. L., Hoes, A. W., Koudstaal, P. J., Hofman, A., & Grobbee, D. E. (1997). Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The rotterdam study. *Circulation*, 96(5), 1432-1437.
- Bots, M. L., Hofman, A., & Grobbee, D. E. (1994). Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. the rotterdam study. *Arteriosclerosis and Thrombosis : A Journal of Vascular Biology / American Heart Association*, 14(12), 1885-1891.

- Bots, M. L., Witteman, J. C., & Grobbee, D. E. (1993). Carotid intima-media wall thickness in elderly women with and without atherosclerosis of the abdominal aorta. *Atherosclerosis*, 102(1), 99-105. doi:0021-9150(93)90088-C [pii]
- Bouche, C., Rizkalla, S. W., Luo, J., Vidal, H., Veronese, A., Pacher, N., Slama, G. (2002). Five-week, low-glycemic index diet decreases total fat mass and improves plasma lipid profile in moderately overweight nondiabetic men. *Diabetes Care*, 25(5), 822-828.
- Bramwell JC, Hill AV (1922) Velocity of the pulse wave in man. *Proc Roy Soc B* 93: 298-306.
- Brotans C. Los nuevos marcadores de riesgo cardiovascular: ¿de dónde venimos, dónde estamos, hacia dónde vamos? *Clin Invest Arterioscl*. 2012;24: 89-91.
- Budoff, M. J., Diamond, G. A., Raggi, P., Arad, Y., Guerci, A. D., Callister, T. Q., & Berman, D. (2002). Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography. *Circulation*, 105(15), 1791-1796.
- Budoff, M. J., Hokanson, J. E., Nasir, K., Shaw, L. J., Kinney, G. L., Chow, D., Raggi, P. (2010). Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality. *JACC.Cardiovascular Imaging*, 3(12), 1229-1236. doi:10.1016/j.jcmg.2010.08.018 [doi]
- Burguera, B., Agustí, A., Arner, P., Baltasar, A., Barbe, F., Barcelo, A., . . . Vila, M. (2007). Critical assessment of the current guidelines for the management and treatment of morbidly obese patients. *Journal of Endocrinological Investigation*, 30(10), 844-852. doi:4235 [pii]

Burke, G. L., Evans, G. W., Riley, W. A., Sharrett, A. R., Howard, G., Barnes, R. W., Heiss, G. (1995). Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 26(3), 386-391.

Carballo JA. Nuevos marcadores de riesgo cardiovascular. ¿Pueden influir en la clasificación del riesgo cardiovascular? *Clin Invest Arterioscl*. 2012;24:57-70.

Calmarza, P., Trejo, J. M., Lapresta, C., & Lopez, P. (2015). Intima-media thickness in a middle-old age sample of the spanish general population. [Grosor intima-media en una muestra de mediana-avanzada edad de la poblacion general Espanola] *Clinica e Investigacion En Arteriosclerosis : Publicacion Oficial De La Sociedad Espanola De Arteriosclerosis*, 27(3), 111-117. doi:10.1016/j.arteri.2014.09.005 [doi]

Canto, J. G., Kiefe, C. I., Rogers, W. J., Peterson, E. D., Frederick, P. D., French, W. J., NRM I Investigators. (2011). Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. *Jama*, 306(19), 2120-2127. doi:10.1001/jama.2011.1654 [doi]

Carmena R. Dislipemia diabética. En: Carmena R, Ordovas JM, editors. *Hiperlipemias. Clínica y tratamiento*. Barcelona: Ediciones Doyma SA; 1999. p. 139-53.

Carnethon, M. R., Gidding, S. S., Nehgme, R., Sidney, S., Jacobs, D. R., Jr, & Liu, K. (2003). Cardiorespiratory fitness in young adulthood and the development of cardiovascular disease risk factors. *Jama*, 290(23), 3092-3100. doi:10.1001/jama.290.23.3092 [doi]

- Cavalcante, J. L., Lima, J. A., Redheuil, A., & Al-Mallah, M. H. (2011). Aortic stiffness: Current understanding and future directions. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(14), 1511-1522. doi:10.1016/j.jacc.2010.12.017 [doi]
- Cecelja, M., & Chowienzyk, P. (2009). Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: A systematic review. *Hypertension*, 54(6), 1328-1336. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137653 [doi]
- Chambless, L. E., Heiss, G., Folsom, A. R., Rosamond, W., Szklo, M., Sharrett, A. R., & Clegg, L. X. (1997). Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1993. *American Journal of Epidemiology*, 146(6), 483-494.
- Charchar, F. J., Bloomer, L. D., Barnes, T. A., Cowley, M. J., Nelson, C. P., Wang, Y., Tomaszewski, M. (2012). Inheritance of coronary artery disease in men: An analysis of the role of the Y chromosome. *Lancet* (London, England), 379(9819), 915-922. doi:10.1016/S0140-6736(11)61453-0 [doi]
- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Jr, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. (2003). The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *Jama*, 289(19), 2560-2572. doi:10.1001/jama.289.19.2560 [doi]
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova, B., Emberson, J., Blackwell, L., Keech, A., Simes, J., Baigent, C. (2012). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk

of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* (London, England), 380(9841), 581-590. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5 [doi]

Clark, A. M., Hartling, L., Vandermeer, B., & McAlister, F. A. (2005). Meta-analysis: Secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Annals of Internal Medicine*, 143(9), 659-672. doi:143/9/659 [pii]

Cohen, G. I., Aboufakher, R., Bess, R., Frank, J., Othman, M., Doan, D., Szpunar, S. (2013). Relationship between carotid disease on ultrasound and coronary disease on CT angiography. *JACC:Cardiovascular Imaging*, 6(11), 1160-1167. doi:10.1016/j.jcmg.2013.06.007 [doi]

Cohn, J. N. (2006). Arterial stiffness, vascular disease, and risk of cardiovascular events. *Circulation*, 113(5), 601-603. doi:113/5/601 [pii]

Conroy, R. M., Pyorala, K., Fitzgerald, A. P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., SCORE project group. (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in europe: The SCORE project. *European Heart Journal*, 24(11), 987-1003. doi:S0195668X03001143 [pii]

Cook, N. R., Cutler, J. A., Obarzanek, E., Buring, J. E., Rexrode, K. M., Kumanyika, S. K., Whelton, P. K. (2007). Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: Observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 334(7599), 885-888. doi:bmj.39147.604896.55 [pii]

Cook, N. R., Paynter, N. P., Eaton, C. B., Manson, J. E., Martin, L. W., Robinson, J. G., Ridker, P. M. (2012). Comparison of the framingham and reynolds risk scores for global cardiovascular risk prediction in the multiethnic women's health initiative. *Circulation*, 125(14), 1748-56, S1-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.075929 [doi]

- Criqui, M. H., McClelland, R. L., McDermott, M. M., Allison, M. A., Blumenthal, R. S., Aboyans, V., Shea, S. (2010). The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis). *Journal of the American College of Cardiology*, 56(18), 1506-1512. doi:10.1016/j.jacc.2010.04.060 [doi]
- Critchley, J. A., & Capewell, S. (2003). Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *Jama*, 290(1), 86-97. doi:10.1001/jama.290.1.86 [doi]
- Cryer, B. (2005). Reducing the risks of gastrointestinal bleeding with antiplatelet therapies. *The New England Journal of Medicine*, 352(3), 287-289. doi:352/3/287 [pii]
- Cutlip, D. E., Chauhan, M. S., Baim, D. S., Ho, K. K., Popma, J. J., Carrozza, J. P., Kuntz, R. E. (2002). Clinical restenosis after coronary stenting: Perspectives from multicenter clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(12), 2082-2089. doi:S0735109702025974 [pii]
- D'Agostino RB, S., Grundy, S., Sullivan, L. M., Wilson, P., & CHD Risk Prediction Group. (2001). Validation of the framingham coronary heart disease prediction scores: Results of a multiple ethnic groups investigation. *Jama*, 286(2), 180-187. doi:joc10098 [pii]
- D'Agostino RB, S., Vasan, R. S., Pencina, M. J., Wolf, P. A., Cobain, M., Massaro, J. M., & Kannel, W. B. (2008). General cardiovascular risk profile for use in primary care: The framingham heart study. *Circulation*, 117(6), 743-753. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579 [doi]

- Dauchet, L., Amouyel, P., & Dallongeville, J. (2005). Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Neurology*, 65(8), 1193-1197. doi:65/8/1193 [pii]
- Davis, P. H., Dawson, J. D., Riley, W. A., & Lauer, R. M. (2001). Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The muscatine study. *Circulation*, 104(23), 2815-2819.
- De Groot, E., Hovingh, G. K., Wiegman, A., Duriez, P., Smit, A. J., Fruchart, J. C., & Kastelein, J. J. (2004). Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*, 109(23 Suppl 1), III33-8. doi:10.1161/01.CIR.0000131516.65699.ba [doi].
- Dehghan, M., Mente, A., Teo, K. K., Gao, P., Sleight, P., Dagenais, G., Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET)/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACEI Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Trial Investigators. (2012). Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention: A prospective cohort study of 31 546 high-risk individuals from 40 countries. *Circulation*, 126(23), 2705-2712. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.103234 [doi]
- Den Ruijter, H. M., Peters, S. A., Anderson, T. J., Britton, A. R., Dekker, J. M., Eijkemans, M. J., Bots, M. L. (2012). Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: A meta-analysis. *Jama*, 308(8), 796-803. doi:10.1001/jama.2012.9630 [doi]
- Detrano, R., Hsiai, T., Wang, S., Puentes, G., Fallavollita, J., Shields, P., Reed, J. (1996). Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography.

Journal of the American College of Cardiology, 27(2), 285-290. doi:0735-1097(95)00460-2 [pii]

Di Castelnuovo, A., Costanzo, S., Bagnardi, V., Donati, M. B., Iacoviello, L., & de Gaetano, G. (2006). Alcohol dosing and total mortality in men and women: An updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Archives of Internal Medicine*, 166(22), 2437-2445. doi:166/22/2437 [pii]

Dong, J. Y., Zhang, Y. H., Wang, P., & Qin, L. Q. (2012). Meta-analysis of dietary glycemic load and glycemic index in relation to risk of coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology*, 109(11), 1608-1613. doi:10.1016/j.amjcard.2012.01.385 [doi]

Drexler, H., & Hornig, B. (1999). Endothelial dysfunction in human disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 31(1), 51-60. doi:S0022-2828(98)90843-4 [pii]

Dumesnil, J. G., Turgeon, J., Tremblay, A., Poirier, P., Gilbert, M., Gagnon, L., Despres, J. P. (2001). Effect of a low-glycaemic index--low-fat--high protein diet on the atherogenic metabolic risk profile of abdominally obese men. *The British Journal of Nutrition*, 86(5), 557-568. doi:S0007114501002276 [pii]

Egan, B. M., Zhao, Y., & Axon, R. N. (2010). US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *Jama*, 303(20), 2043-2050. doi:10.1001/jama.2010.650 [doi]

Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou, S., Kaptoge, S., Perry, P. L., Di Angelantonio, E., Thompson, A., Danesh, J. (2009). Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *Jama*, 302(4), 412-423. doi:10.1001/jama.2009.1063 [doi]

- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S. R., Gobin, R., Kaptoge, S., Danesh, J. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)*, 375(9733), 2215-2222. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9 [doi]
- Erbel, R., & Budoff, M. (2012). Improvement of cardiovascular risk prediction using coronary imaging: Subclinical atherosclerosis: The memory of lifetime risk factor exposure. *European Heart Journal*, 33(10), 1201-1213. doi:10.1093/eurheartj/ehs076 [doi]
- ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. (2013). 2013 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and the european society of cardiology (ESC): ESH/ESC task force for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 31(10), 1925-1938. doi:10.1097/HJH.0b013e328364ca4c [doi]
- Estadella C., Vázquez S. & Oliveras A (2010). Rigidez arterial y riesgo cardiovascular. *Hipertens riesgo vascular*, 27(5):203-210.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, & National Heart, Lung, and Blood Institute. (2011). Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary report. *Pediatrics*, 128 Suppl 5, S213-56. doi:10.1542/peds.2009-2107C [doi]
- Falk, E. (2006). Pathogenesis of atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(8 Suppl), C7-12. doi:S0735-1097(05)02872-X [pii]

- Fowkes, F. G. (1988). The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. *International Journal of Epidemiology*, 17(2), 248-254.
- Frohlich, J., & Al-Sarraf, A. (2013). Cardiovascular risk and atherosclerosis prevention. *Cardiovascular Pathology : The Official Journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, 22(1), 16-18. doi:10.1016/j.carpath.2012.03.001 [doi]
- Garcia Gonzalez, J. M. (2013). Contributions of cardiovascular mortality to spanish life expectancy from 1980 to 2009. *Revista Espanola De Cardiologia (English Ed.)*, 66(11), 848-853. doi:10.1016/j.rec.2013.05.013 [doi]
- Genest, J., Jr, McNamara, J. R., Ordovas, J. M., Jenner, J. L., Silberman, S. R., Anderson, K. M., Schaefer, E. J. (1992). Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 19(4), 792-802. doi:0735-1097(92)90520-W [pii]
- German, J. B., Gibson, R. A., Krauss, R. M., Nestel, P., Lamarche, B., van Staveren, W. A., Destailats, F. (2009). A reappraisal of the impact of dairy foods and milk fat on cardiovascular disease risk. *European Journal of Nutrition*, 48(4), 191-203. doi:10.1007/s00394-009-0002-5 [doi]
- Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Blaha, M. J., American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2014). Heart disease and stroke statistics--2014 update: A report from the american heart association. *Circulation*, 129(3), e28-e292. doi:10.1161/01.cir.0000441139.02102.80 [doi]

Goff, D. C., Jr, Lloyd-Jones, D. M., Bennett, G., Coady, S., D'Agostino RB, S., Gibbons, R., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (2014). 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the american college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Pt B), 2935-2959. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.005 [doi]

Goff, D. C., Jr, Lloyd-Jones, D. M., Bennett, G., Coady, S., D'Agostino, R. B., Gibbons, R., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (2014). 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the american college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*, 129(25 Suppl 2), S49-73. doi:10.1161/01.cir.0000437741.48606.98 [doi]

Goldenberg, I., Jonas, M., Tenenbaum, A., Boyko, V., Matetzky, S., Shotan, A., Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. (2003). Current smoking, smoking cessation, and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Archives of Internal Medicine*, 163(19), 2301-2305. doi:10.1001/archinte.163.19.2301 [doi]

Graham, I., Atar, D., Borch-Johnsen, K., Boysen, G., Burell, G., Cifkova, R., European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG). (2007). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary: Fourth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal*, 28(19), 2375-2414. doi:ehm316 [pii]

- Grau, M., & Marrugat, J. (2008). Risk functions and the primary prevention of cardiovascular disease. [Funciones de riesgo en la prevencion primaria de las enfermedades cardiovasculares] *Revista Espanola De Cardiologia*, 61(4), 404-416. doi:13117732 [pii]
- Greenland, P., Alpert, J. S., Beller, G. A., Benjamin, E. J., Budoff, M. J., Fayad, Z. A., American Heart Association. (2010). 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: A report of the american college of cardiology Foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(25), e50-103. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.001 [doi]
- Gronewold, J., Bauer, M., Lehmann, N., Mahabadi, A. A., Kalsch, H., Weimar, C., Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. (2014). Coronary artery calcification, intima-media thickness, and ankle-brachial index are complementary stroke predictors. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 45(9), 2702-2709. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005626 [doi]
- Gross, L. S., Li, L., Ford, E. S., & Liu, S. (2004). Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the united states: An ecologic assessment. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5), 774-779.
- Hashimoto, J., & Ito, S. (2009). Some mechanical aspects of arterial aging: Physiological overview based on pulse wave analysis. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 3(5), 367-378. doi:10.1177/1753944709338942 [doi]

- Heistad, D. D., Marcus, M. L., Larsen, G. E., & Armstrong, M. L. (1981). Role of vasa vasorum in nourishment of the aortic wall. *The American Journal of Physiology*, 240(5), H781-7.
- Herborn, C. U., Vogt, F. M., Lauenstein, T. C., Dirsch, O., Corot, C., Robert, P., & Ruehm, S. G. (2006). Magnetic resonance imaging of experimental atherosclerotic plaque: Comparison of two ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide. *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, 24(2), 388-393. doi:10.1002/jmri.20649 [doi]
- Hippisley-Cox, J., Coupland, C., Vinogradova, Y., Robson, J., May, M., & Brindle, P. (2007). Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the united kingdom: Prospective open cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 335(7611), 136. doi:bmj.39261.471806.55 [pii]
- Hirsch, A. T., Criqui, M. H., Treat-Jacobson, D., Regensteiner, J. G., Creager, M. A., Olin, J. W., Hiatt, W. R. (2001). Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *Jama*, 286(11), 1317-1324. doi:joc11056 [pii]
- Hollander, M., Bots, M. L., Del Sol, A. I., Koudstaal, P. J., Witteman, J. C., Grobbee, D. E., Breteler, M. M. (2002). Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: The rotterdam study. *Circulation*, 105(24), 2872-2877.
- Horvath, I. G., Nemeth, A., Lenkey, Z., Alessandri, N., Tufano, F., Kis, P., . . . Cziraki, A. (2010). Invasive validation of a new oscillometric device (arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Journal of Hypertension*, 28(10), 2068-2075. doi:10.1097/HJH.0b013e32833c8a1a [doi]

- Howard, G., Wagenknecht, L. E., Burke, G. L., Diez-Roux, A., Evans, G. W., McGovern, P., Tell, G. S. (1998). Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Jama*, 279(2), 119-124. doi:joc71231 [pii]
- Hu, F. B., Stampfer, M. J., Manson, J. E., Rimm, E., Colditz, G. A., Rosner, B. A., Willett, W. C. (1997). Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *The New England Journal of Medicine*, 337(21), 1491-1499. doi:10.1056/NEJM199711203372102 [doi]
- Hurt-Camejo, E., Olsson, U., Wiklund, O., Bondjers, G., & Camejo, G. (1997). Cellular consequences of the association of apoB lipoproteins with proteoglycans. potential contribution to atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 17(6), 1011-1017.
- Iino, R., Yokoyama, N., Konno, K., Naito, K., & Isshiki, T. (2012). Impact of combined assessment of coronary artery calcium score, carotid artery plaque score, and brachial-ankle pulse wave velocity for early coronary revascularization in patients with suspected coronary artery disease. *International Heart Journal*, 53(3), 154-159. doi:DN/JST.JSTAGE/ihj/53.154 [pii]
- Inaba, Y., Chen, J. A., & Bergmann, S. R. (2012). Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis*, 220(1), 128-133. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044 [doi]
- Ishikawa, T., Hashimoto, J., Morito, R. H., Hanazawa, T., Aikawa, T., Hara, A., Imai, Y. (2008). Association of microalbuminuria with brachial-ankle pulse wave velocity: The ohasama study. *American Journal of Hypertension*, 21(4), 413-418. doi:10.1038/ajh.2007.77 [doi]

- Iso, H., Kobayashi, M., Ishihara, J., Sasaki, S., Okada, K., Kita, Y., JPHC Study Group. (2006). Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among japanese: The japan public health center-based (JPHC) study cohort I. *Circulation*, 113(2), 195-202. doi:CIRCULATIONAHA.105.581355 [pii]
- Istvan, E. S., & Deisenhofer, J. (2001). Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science (New York, N.Y.)*, 292(5519), 1160-1164. doi:10.1126/science.1059344 [doi]
- James, P. A., Oparil, S., Carter, B. L., Cushman, W. C., Dennison-Himmelfarb, C., Handler, J., Ortiz, E. (2014). 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8). *Jama*, 311(5), 507-520. doi:10.1001/jama.2013.284427 [doi]
- James, P. T., Leach, R., Kalamara, E., & Shayeghi, M. (2001). The worldwide obesity epidemic. *Obesity Research*, 9 Suppl 4, 228S-233S. doi:10.1038/oby.2001.123 [doi]
- Jang, S. Y., Ju, E. Y., Huh, E. H., Kim, J. H., & Kim, D. K. (2014). Determinants of brachial-ankle pulse wave velocity and carotid-femoral pulse wave velocity in healthy koreans. *Journal of Korean Medical Science*, 29(6), 798-804. doi:10.3346/jkms.2014.29.6.798 [doi]
- Jauch, E. C., Saver, J. L., Adams, H. P., Jr, Bruno, A., Connors, J. J., Demaerschalk, B. M., Council on Clinical Cardiology. (2013). Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart Association/American stroke association. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 44(3), 870-947. doi:10.1161/STR.0b013e318284056a [doi]

- JBS3 Board. (2014). Joint british societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart (British Cardiac Society)*, 100 Suppl 2, ii1-ii67. doi:10.1136/heartjnl-2014-305693 [doi]
- Jenkins, D. J., Kendall, C. W., Marchie, A., Faulkner, D. A., Wong, J. M., de Souza, R., Connelly, P. W. (2003). Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *Jama*, 290(4), 502-510. doi:10.1001/jama.290.4.502 [doi]
- Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., Obesity Society. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the american college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the obesity society. *Circulation*, 129(25 Suppl 2), S102-38. doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee [doi]
- Jensen, M. K., Koh-Banerjee, P., Hu, F. B., Franz, M., Sampson, L., Gronbaek, M., & Rimm, E. B. (2004). Intakes of whole grains, bran, and germ and the risk of coronary heart disease in men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(6), 1492-1499. doi:80/6/1492 [pii]
- Johannesson, M., Jonsson, B., Kjekshus, J., Olsson, A. G., Pedersen, T. R., & Wedel, H. (1997). Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. scandinavian simvastatin survival study group. *The New England Journal of Medicine*, 336(5), 332-336. doi:10.1056/NEJM199701303360503 [doi]
- Johnsen, S. H., Mathiesen, E. B., Joakimsen, O., Stensland, E., Wilsgaard, T., Lochen, M. L., Arnesen, E. (2007). Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: A 6-year follow-up study of 6226 persons: The tromso study. *Stroke; a Journal of*

Cerebral Circulation, 38(11), 2873-2880. doi:STROKEAHA.107.487264 [pii]

Johnson, H. M., Gossett, L. K., Piper, M. E., Aeschlimann, S. E., Korcarz, C. E., Baker, T. B., Stein, J. H. (2010). Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(18), 1988-1995. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.002 [doi]

Joshipura, K. J., Ascherio, A., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Rimm, E. B., Speizer, F. E., Willett, W. C. (1999). Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *Jama*, 282(13), 1233-1239. doi:joc90358 [pii]

Kappert, K., Bohm, M., Schmieder, R., Schumacher, H., Teo, K., Yusuf, S., ONTARGET/TRANSCEND Investigators. (2012). Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: Analysis of the telmisartan randomized assessment study in ACE-intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) and the ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global end point trial (ONTARGET). *Circulation*, 126(8), 934-941. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.086660 [doi]

Karamanoglu, M., O'Rourke, M. F., Avolio, A. P., & Kelly, R. P. (1993). An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *European Heart Journal*, 14(2), 160-167.

Kasliwal, R. R., Bansal, M., Bhargava, K., Gupta, H., Tandon, S., & Agrawal, V. (2004). Carotid intima-media thickness and brachial-ankle pulse wave velocity in patients with and without coronary artery disease. *Indian Heart Journal*, 56(2), 117-122.

- Kavousi, M., Leening, M. J., Nanchen, D., Greenland, P., Graham, I. M., Steyerberg, E. W., Franco, O. H. (2014). Comparison of application of the ACC/AHA guidelines, adult treatment panel III guidelines, and european society of cardiology guidelines for cardiovascular disease prevention in a european cohort. *Jama*, 311(14), 1416-1423. doi:10.1001/jama.2014.2632 [doi]
- Kawai, T., Ohishi, M., Takeya, Y., Onishi, M., Ito, N., Oguro, R., . . . Rakugi, H. (2013). Carotid plaque score and intima media thickness as predictors of stroke and mortality in hypertensive patients. *Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 36(10), 902-909. doi:10.1038/hr.2013.61 [doi]
- Kawakami, A., Osaka, M., Tani, M., Azuma, H., Sacks, F. M., Shimokado, K., & Yoshida, M. (2008). Apolipoprotein CIII links hyperlipidemia with vascular endothelial cell dysfunction. *Circulation*, 118(7), 731-742. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784785 [doi]
- Keech, A., Simes, R. J., Barter, P., Best, J., Scott, R., Taskinen, M. R., FIELD study investigators. (2005). Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 366(9500), 1849-1861. doi:S0140-6736(05)67667-2 [pii]
- Kenaan, M., Seth, M., Aronow, H. D., Wohns, D., Share, D., Gurm, H. S., & Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). (2013). The clinical outcomes of percutaneous coronary intervention performed without pre-procedural aspirin. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(22), 2083-2089. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1625 [doi]

- Khoshdel, A. R., Carney, S. L., Nair, B. R., & Gillies, A. (2007). Better management of cardiovascular diseases by pulse wave velocity: Combining clinical practice with clinical research using evidence-based medicine. *Clinical Medicine & Research*, 5(1), 45-52. doi:5/1/45 [pii]
- Kitta, Y., Obata, J. E., Nakamura, T., Hirano, M., Kodama, Y., Fujioka, D., Kugiyama, K. (2009). Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(4), 323-330. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.074 [doi]
- Kloner, R. A., & Rezkalla, S. H. (2007). To drink or not to drink? that is the question. *Circulation*, 116(11), 1306-1317. doi:116/11/1306 [pii]
- Kockx, M. M., De Meyer, G. R., Muhring, J., Jacob, W., Bult, H., & Herman, A. G. (1998). Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation*, 97(23), 2307-2315.
- Kop, W. J., Krantz, D. S., Howell, R. H., Ferguson, M. A., Papademetriou, V., Lu, D., Gottdiener, J. S. (2001). Effects of mental stress on coronary epicardial vasomotion and flow velocity in coronary artery disease: Relationship with hemodynamic stress responses. *Journal of the American College of Cardiology*, 37(5), 1359-1366. doi:S0735-1097(01)01136-6 [pii]
- Kozakova, M., Morizzo, C., Guarino, D., Federico, G., Miccoli, M., Giannattasio, C., & Palombo, C. (2015). The impact of age and risk factors on carotid and carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of Hypertension*, 33(7), 1446-1451. doi:10.1097/HJH.0000000000000582 [doi]

- Kracht, D., Shroff, R., Baig, S., Doyon, A., Jacobi, C., Zeller, R., 4C Study Consortium. (2011). Validating a new oscillometric device for aortic pulse wave velocity measurements in children and adolescents. *American Journal of Hypertension*, 24(12), 1294-1299. doi:10.1038/ajh.2011.147 [doi]
- Kullo, I. J., Bielak, L. F., Turner, S. T., Sheedy, P. F., 2nd, & Peyser, P. A. (2006). Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium: A community-based study. *Hypertension*, 47(2), 174-179. doi:01.HYP.0000199605.35173.14 [pii]
- Labarthe Dr. Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases. A global challenge. Gaithersburg, Md: Aspen Publishers; 1998.
- Laurent, S., Cockcroft, J., Van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*, 27(21), 2588-2605. doi:ehl254 [pii]
- Law, M. R., Morris, J. K., & Wald, N. J. (2009). Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 338, b1665. doi:10.1136/bmj.b1665 [doi]
- Lawes, C. M., Vander Hoorn, S., Rodgers, A., & International Society of Hypertension. (2008). Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet (London, England)*, 371(9623), 1513-1518. doi:10.1016/S0140-6736(08)60655-8 [doi]

- Lee, D. C., Pate, R. R., Lavie, C. J., Sui, X., Church, T. S., & Blair, S. N. (2014). Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(5), 472-481. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.058 [doi]
- Lewis, J. R., Calver, J., Zhu, K., Flicker, L., & Prince, R. L. (2011). Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: Results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 26(1), 35-41. doi:10.1002/jbmr.176 [doi]
- Li, S., Flint, A., Pai, J. K., Forman, J. P., Hu, F. B., Willett, W. C., Rimm, E. B. (2014). Dietary fiber intake and mortality among survivors of myocardial infarction: Prospective cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 348, g2659. doi:10.1136/bmj.g2659 [doi]
- Libby P. Lipoproteínas: mecanismos de la patogenia y la progresión de la enfermedad aterotrombótica. En: Ballentine Ch M, Guindo J, editors. *Lipidología Clínica. Complemento al tratado de Cardiología de Braunwald's Heart Disease*. Ed española. Barcelona: J&C ediciones médicas; 2011. p. 56-70.
- Libby, P., Ridker, P. M., Hansson, G. K., & Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. (2009). Inflammation in atherosclerosis: From pathophysiology to practice. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(23), 2129-2138. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.009 [doi]
- Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. En: Libby P, Bonow ro, Mann DL, Zipes DP, Braunwald editors. *Braunwald's heart disease. A text book of cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p.985-1002.

- Little, W. C., Constantinescu, M., Applegate, R. J., Kutcher, M. A., Burrows, M. T., Kahl, F. R., & Santamore, W. P. (1988). Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*, 78(5 Pt 1), 1157-1166.
- Liu, S., Willett, W. C., Stampfer, M. J., Hu, F. B., Franz, M., Sampson, L., Manson, J. E. (2000). A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(6), 1455-1461.
- Lloyd-Jones, D. M., Hong, Y., Labarthe, D., Mozaffarian, D., Appel, L. J., Van Horn, L., American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. (2010). Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: The American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation*, 121(4), 586-613. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703 [doi]
- Lloyd-Jones, D. M., Leip, E. P., Larson, M. G., Vasan, R. S., & Levy, D. (2005). Novel approach to examining first cardiovascular events after hypertension onset. *Hypertension*, 45(1), 39-45. doi:01.HYP.0000149106.89470.13 [pii]
- Lorenz, M. W., Markus, H. S., Bots, M. L., Rosvall, M., & Sitzer, M. (2007). Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 115(4), 459-467. doi:CIRCULATIONAHA.106.628875 [pii]
- Lorenz, M. W., von Kegler, S., Steinmetz, H., Markus, H. S., & Sitzer, M. (2006). Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: Prospective data from the carotid

atherosclerosis progression study (CAPS). *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 37(1), 87-92. doi:01.STR.0000196964.24024.ea [pii]

Lozano Sánchez F.S. (2014). Atherosclerosis: A modern disease?. *Angiología*.2014;66(4):218---220.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.angio.2014.04.011>[pii]

Ludwig, D. S., Pereira, M. A., Kroenke, C. H., Hilner, J. E., Van Horn, L., Slattery, M. L., & Jacobs, D. R., Jr. (1999). Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. *Jama*, 282(16), 1539-1546. doi:joc90657 [pii]

Mackenzie, I. S., Wilkinson, I. B., & Cockcroft, J. R. (2002). Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians*, 95(2), 67-74.

Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., European Society of Cardiology. (2007). 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and of the european society of cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 25(6), 1105-1187. doi:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a [doi]

Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Bohm, M., Wood, D. A. (2013). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and of the european society of cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 34(28), 2159-2219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151 [doi]

Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Bohm, M., Task Force Members. (2013). 2013 ESH/ESC guidelines for the

management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and of the european society of cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 31(7), 1281-1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc [doi]

Maron, D. J., Fazio, S., & Linton, M. F. (2000). Current perspectives on statins. *Circulation*, 101(2), 207-213.

Marrugat, J., Vila, J., Baena-Diez, J. M., Grau, M., Sala, J., Ramos, R., Elosua, R. (2011). Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. [Validez relativa de la estimacion del riesgo cardiovascular a 10 anos en una cohorte poblacional del estudio REGICOR] *Revista Espanola De Cardiologia*, 64(5), 385-394. doi:10.1016/j.recesp.2010.12.011 [doi]

Martin, S. S., Sperling, L. S., Blaha, M. J., Wilson, P. W., Gluckman, T. J., Blumenthal, R. S., & Stone, N. J. (2015). Clinician-patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular disease prevention: Importance to implementation of the 2013 ACC/AHA guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(13), 1361-1368. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.043 [doi]

Masuoka, H., Kamei, S., Wagayama, H., Ozaki, M., Kawasaki, A., Tanaka, T., Nakano, T. (2000). Association of remnant-like particle cholesterol with coronary artery disease in patients with normal total cholesterol levels. *American Heart Journal*, 139(2 Pt 1), 305-310. doi:S000287030092711X [pii]

Mathiesen, E. B., Johnsen, S. H., Wilsgaard, T., Bonna, K. H., Lochen, M. L., & Njolstad, I. (2011). Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: A 10-year follow-up of 6584 men

and women: The tromso study. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 42(4), 972-978. doi:10.1161/STROKEAHA.110.589754 [doi]

Mauro, V. F., & Tuckerman, C. E. (2003). Ezetimibe for management of hypercholesterolemia. *The Annals of Pharmacotherapy*, 37(6), 839-848.

McClelland, R. L., Jorgensen, N. W., Budoff, M., Blaha, M. J., Post, W. S., Kronmal, R. A., Burke, G. L. (2015). 10-year coronary heart disease risk prediction using coronary artery calcium and traditional risk factors: Derivation in the MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis) with validation in the HNR (heinz nixdorf recall) study and the DHS (dallas heart study). *Journal of the American College of Cardiology*, 66(15), 1643-1653. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.035 [doi]

Millasseau, S. C., Ritter, J. M., Takazawa, K., & Chowienczyk, P. J. (2006). Contour analysis of the photoplethysmographic pulse measured at the finger. *Journal of Hypertension*, 24(8), 1449-1456. doi:10.1097/01.hjh.0000239277.05068.87 [doi]

Mills, E. J., Thorlund, K., Eapen, S., Wu, P., & Prochaska, J. J. (2014). Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: A network meta-analysis. *Circulation*, 129(1), 28-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003961 [doi]

Mitchell, G. F., Hwang, S. J., Vasan, R. S., Larson, M. G., Pencina, M. J., Hamburg, N. M., Benjamin, E. J. (2010). Arterial stiffness and cardiovascular events: The framingham heart study. *Circulation*, 121(4), 505-511. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655 [doi]

Montalescot, Gilles; Sechtem, Udo; Achenbach, Stephan; Andreotti, Felicità; Arden, Chris et al. (2014). Guía de Práctica Clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. *Revista Española de Cardiología* vol. 67 (2) p. 135.e1-135.e81.

Moore, W. S., Barnett, H. J., Beebe, H. G., Bernstein, E. F., Brener, B. J., Brott, T., Hobson, R. W., 2nd. (1995). Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the ad hoc committee, American Heart Association. *Circulation*, 91(2), 566-579.

Mostaza, J. M., Vicente, I., Cairols, M., Castillo, J., Gonzalez-Juanatey, J. R., Pomar, J. L., & Lahoz, C. (2003). Ankle brachial index and cardiovascular risk. [Índice tobillo-brazo y riesgo vascular] *Medicina Clínica*, 121(2), 68-73. doi:S0025-7753(03)73857-3 [pii]

Mozaffarian, D., Hao, T., Rimm, E. B., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2011). Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *The New England Journal of Medicine*, 364(25), 2392-2404. doi:10.1056/NEJMoa1014296 [doi]

Mozaffarian, D., Micha, R., & Wallace, S. (2010). Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Medicine*, 7(3), e1000252. doi:10.1371/journal.pmed.1000252 [doi]

Munakata, M. (2014). Brachial-ankle pulse wave velocity in the measurement of arterial stiffness: Recent evidence and clinical applications. *Current Hypertension Reviews*, 10(1), 49-57. doi:CHYR-63336 [pii]

Munoz-Tsorrero, J. F., Tardio-Fernandez, M., Valverde-Valverde, J. M., Duque-Carrillo, F., Vega-Fernandez, J. M., Joya-Vazquez, P., & Vega-Fernandez, J. (2014). Pulse wave velocity in four extremities for

assessing cardiovascular risk using a new device. *Journal of Clinical Hypertension* (Greenwich, Conn.), 16(5), 378-384. doi:10.1111/jch.12304 [doi]

Nabel, E. G., & Braunwald, E. (2012). A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 366(1), 54-63. doi:10.1056/NEJMra1112570 [doi]

NACB LMPG Committee Members, Myers, G. L., Christenson, R. H., Cushman, M., Ballantyne, C. M., Cooper, G. R., Wilson, P. W. (2009). National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: Emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clinical Chemistry*, 55(2), 378-384. doi:10.1373/clinchem.2008.115899 [doi]

Naghavi, M., Libby, P., Falk, E., Casscells, S. W., Litovsky, S., Rumberger, J., Willerson, J. T. (2003). From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*, 108(15), 1772-1778. doi:10.1161/01.CIR.0000087481.55887.C9 [doi]

Naidu, M. U., Reddy, B. M., Yashmaina, S., Patnaik, A. N., & Rani, P. U. (2005). Validity and reproducibility of arterial pulse wave velocity measurement using new device with oscillometric technique: A pilot study. *Biomedical Engineering Online*, 4, 49. doi:1475-925X-4-49 [pii]

Nambi, V., Chambless, L., Folsom, A. R., He, M., Hu, Y., Mosley, T., Ballantyne, C. M. (2010). Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: The ARIC (atherosclerosis risk in communities) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(15), 1600-1607. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.075 [doi]

- Nelson, M. R., Stepanek, J., Cevette, M., Covalciuc, M., Hurst, R. T., & Tajik, A. J. (2010). Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: Clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clinic Proceedings*, 85(5), 460-472. doi:10.4065/mcp.2009.0336 [doi]
- Newman, A. B., Naydeck, B. L., Ives, D. G., Boudreau, R. M., Sutton-Tyrrell, K., O'Leary, D. H., & Kuller, L. H. (2008). Coronary artery calcium, carotid artery wall thickness, and cardiovascular disease outcomes in adults 70 to 99 years old. *The American Journal of Cardiology*, 101(2), 186-192. doi:10.1016/j.amjcard.2007.07.075 [doi]
- Nichol, K. L., Nordin, J., Mullooly, J., Lask, R., Fillbrandt, K., & Iwane, M. (2003). Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *The New England Journal of Medicine*, 348(14), 1322-1332. doi:10.1056/NEJMoa025028 [doi]
- Nichols, W. W. (2005). Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *American Journal of Hypertension*, 18(1 Pt 2), 3S-10S. doi:S0895-7061(04)01080-5 [pii]
- NIH conference. gastrointestinal surgery for severe obesity. consensus development conference panel. (1991). *Annals of Internal Medicine*, 115(12), 956-961.
- Novo-Garcia, C., Ciria-Uriel, J., Novo-Garcia, E., & Nino-de Mateo, M. (2012). Determination of ankle-brachial index using a portable doppler and a blood pressure measuring device in diabetic patients. [Determinacion del indice tobillo-brazo mediante doppler portatil y tensiometro automatico en pacientes diabeticos] *Enfermeria Clinica*, 22(4), 198-204. doi:10.1016/j.enfcli.2012.06.001 [doi]

Núñez-Cortés JM, Alegría E, Álvarez-Sala Walter L, Ascaso Gimilio J, Lahoz Rallo C, Mantilla Morató T, et al. Documento Abordaje de la dislipidemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte I). *Clin Invest Arterioscl*. 2011;23:278-88.

Nurnberger, J., Michalski, R., Turk, T. R., Opazo Saez, A., Witzke, O., & Kribben, A. (2011). Can arterial stiffness parameters be measured in the sitting position? *Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 34(2), 202-208. doi:10.1038/hr.2010.196 [doi]

O'Hare, A. M., Katz, R., Shlipak, M. G., Cushman, M., & Newman, A. B. (2006). Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: Results from the cardiovascular health study. *Circulation*, 113(3), 388-393. doi:113/3/388 [pii]

O'Keefe, J. H., Bybee, K. A., & Lavie, C. J. (2007). Alcohol and cardiovascular health: The razor-sharp double-edged sword. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(11), 1009-1014. doi:S0735-1097(07)02007-4 [pii]

Okura, T., Watanabe, S., Kurata, M., Manabe, S., Koresawa, M., Irita, J., . . . Higaki, J. (2007). Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 30(4), 335-340. doi:JST.JSTAGE/hypres/30.335 [pii]

Paffenbarger, R. S., Jr, Hyde, R. T., Wing, A. L., Lee, I. M., Jung, D. L., & Kampert, J. B. (1993). The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *The*

New England Journal of Medicine, 328(8), 538-545.
doi:10.1056/NEJM199302253280804 [doi]

Palma, J. L. (2002). Non-invasive methods for the evaluation of the physical properties of the great arteries in arterial hypertension. [Metodos no invasivos para la evaluacion de las propiedades fisicas de las grandes arterias en la hipertension arterial] *Nefrologia : Publicacion Oficial De La Sociedad Espanola Nefrologia*, 22 Suppl 3, 16-20.

Palombo, C., & Kozakova, M. (2016). Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vascular Pharmacology*, 77, 1-7.
doi:10.1016/j.vph.2015.11.083 [doi]

Pan, A., Sun, Q., Bernstein, A. M., Schulze, M. B., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Hu, F. B. (2012). Red meat consumption and mortality: Results from 2 prospective cohort studies. *Archives of Internal Medicine*, 172(7), 555-563. doi:10.1001/archinternmed.2011.2287 [doi]

Pannier, B. M., Avolio, A. P., Hoeks, A., Mancia, G., & Takazawa, K. (2002). Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *American Journal of Hypertension*, 15(8), 743-753.
doi:S089570610202962X [pii]

Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, M., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). (2012). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). the fifth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal*, 33(13), 1635-1701.
doi:10.1093/eurheartj/ehs092 [doi]

- Peters, S. A., den Ruijter, H. M., Bots, M. L., & Moons, K. G. (2012). Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: A systematic review. *Heart (British Cardiac Society)*, 98(3), 177-184. doi:10.1136/heartjnl-2011-300747 [doi]
- Petrie, J. C., O'Brien, E. T., Littler, W. A., & de Swiet, M. (1986). Recommendations on blood pressure measurement. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 293(6547), 611-615.
- Pichler, G., Martinez, F., Vicente, A., Solaz, E., Calaforra, O., & Redon, J. (2015). Carotid-femoral pulse wave velocity assessment by two different methods: Implications for risk assessment. *Journal of Hypertension*, 33(9), 1868-75; discussion 1875. doi:10.1097/HJH.0000000000000631 [doi]
- PICKERING, G. (1963). Arteriosclerosis and atherosclerosis. the need for clear thinking. *The American Journal of Medicine*, 34, 7-18.
- Plichart, M., Celermajer, D. S., Zureik, M., Helmer, C., Jouven, X., Ritchie, K., Empana, J. P. (2011). Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. the three-city study. *Atherosclerosis*, 219(2), 917-924. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.024 [doi]
- Polak, J. F., O'Leary, D. H., Kronmal, R. A., Wolfson, S. K., Bond, M. G., Tracy, R. P., Savage, P. J. (1993). Sonographic evaluation of carotid artery atherosclerosis in the elderly: Relationship of disease severity to stroke and transient ischemic attack. *Radiology*, 188(2), 363-370. doi:10.1148/radiology.188.2.8327679 [doi]

- Polonsky, T. S., McClelland, R. L., Jorgensen, N. W., Bild, D. E., Burke, G. L., Guerci, A. D., & Greenland, P. (2010). Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *Jama*, 303(16), 1610-1616. doi:10.1001/jama.2010.461 [doi]
- Posadzy-Malaczynska, A., Kosch, M., Hausberg, M., Rahn, K. H., Stanisic, G., Malaczynski, P., Tykarski, A. (2005). Arterial distensibility, intima media thickness and pulse wave velocity after renal transplantation and in dialysis normotensive patients. *International Angiology : A Journal of the International Union of Angiology*, 24(1), 89-94.
- Prabhakaran, S., Singh, R., Zhou, X., Ramas, R., Sacco, R. L., & Rundek, T. (2007). Presence of calcified carotid plaque predicts vascular events: The northern manhattan study. *Atherosclerosis*, 195(1), e197-201. doi:S0021-9150(07)00211-0 [pii]
- Price, J. F., Tzoulaki, I., Lee, A. J., & Fowkes, F. G. (2007). Ankle brachial index and intima media thickness predict cardiovascular events similarly and increased prediction when combined. *Journal of Clinical Epidemiology*, 60(10), 1067-1075. doi:S0895-4356(07)00083-2 [pii]
- Pries, A. R., & Kuebler, W. M. (2006). Normal endothelium. *Handbook of Experimental Pharmacology*, (176 Pt 1)(176 Pt 1), 1-40.
- Rader, D. J., & Daugherty, A. (2008). Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature*, 451(7181), 904-913. doi:10.1038/nature06796 [doi]
- Rajzer, M. W., Wojciechowska, W., Klocek, M., Palka, I., Brzozowska-Kiszka, M., & Kawecka-Jaszcz, K. (2008). Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and

arteriograph. *Journal of Hypertension*, 26(10), 2001-2007.
doi:10.1097/HJH.0b013e32830a4a25 [doi]

Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. (2010). Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *European Heart Journal*, 31(19), 2338-2350.
doi:10.1093/eurheartj/ehq165 [doi]

Rennenberg, R. J., Kessels, A. G., Schurgers, L. J., van Engelshoven, J. M., de Leeuw, P. W., & Kroon, A. A. (2009). Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: A meta-analysis. *Vascular Health and Risk Management*, 5(1), 185-197.

Resnick, H. E., Lindsay, R. S., McDermott, M. M., Devereux, R. B., Jones, K. L., Fabsitz, R. R., & Howard, B. V. (2004). Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: The strong heart study. *Circulation*, 109(6), 733-739.
doi:10.1161/01.CIR.0000112642.63927.54 [doi]

Rico Martín, S. (2015). Estudio de validez de un dispositivo propio para determinar el riesgo cardiovascular. Correlación con la velocidad de onda de pulso carótida femoral medida por Complior® (tesis doctoral). Universidad de Extremadura.

Rico Martin, S., de Nicolas Jimenez, J. M., Moyano Calvente, S. L., Mogollon Jimenez, M. V., Vega Fernandez, J., Calderon Garcia, J. F., Sanchez Munoz-Torrero, J. F. (2016). Pulse wave velocity of the leg minus that of the arm measured with a custom device correlates to the coronary calcium quantification. [La velocidad de onda de pulso de la pierna menos brazo medida con un dispositivo propio se correlaciona con la

- cuantificación de calcio coronario] *Revista Clinica Espanola*, 216(4), 191-197. doi:10.1016/j.rce.2016.01.006 [doi]
- Ridker, P. M. (1999). Evaluating novel cardiovascular risk factors: Can we better predict heart attacks? *Annals of Internal Medicine*, 130(11), 933-937. doi:199906010-00009 [pii]
- Rigotti, N. A. (2002). Clinical practice. treatment of tobacco use and dependence. *The New England Journal of Medicine*, 346(7), 506-512. doi:10.1056/NEJMcp012279 [doi]
- Riley, W. A., Evans, G. W., Sharrett, A. R., Burke, G. L., & Barnes, R. W. (1997). Variation of common carotid artery elasticity with intimal-medial thickness: The ARIC study. *atherosclerosis risk in communities. Ultrasound in Medicine & Biology*, 23(2), 157-164. doi:S0301562996002116 [pii]
- Rodriguez-Artalejo, F., Graciani, A., Guallar-Castillon, P., Leon-Munoz, L. M., Zuluaga, M. C., Lopez-Garcia, E., Banegas, J. R. (2011). Rationale and methods of the study on nutrition and cardiovascular risk in Spain (ENRICA). [Justificación y métodos del estudio sobre nutrición y riesgo cardiovascular en España (ENRICA)] *Revista Espanola De Cardiologia*, 64(10), 876-882. doi:10.1016/j.recesp.2011.05.019 [doi]
- Rodriguez-Granillo, G. A., Regar, E., Schaar, J. A., & Serruys, P. W. (2005). New insights towards catheter-based identification of vulnerable plaque. [Nuevas tendencias en la evaluación de la placa vulnerable mediante técnicas de cateterismo] *Revista Espanola De Cardiologia*, 58(10), 1197-1206. doi:13079914 [pii]
- Rooke, T. W., Hirsch, A. T., Misra, S., Sidawy, A. N., Beckman, J. A., Findeiss, L., American Heart Association Task Force. (2013).

Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): A report of the american college of cardiology Foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(14), 1555-1570. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.004 [doi]

Rosamond, W., Flegal, K., Friday, G., Furie, K., Go, A., Greenlund, K., American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2007). Heart disease and stroke statistics--2007 update: A report from the american heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation*, 115(5), e69-171. doi:CIRCULATIONAHA.106.179918 [pii]

Rose, G., Hamilton, P. J., Colwell, L., & Shipley, M. J. (1982). A randomised controlled trial of anti-smoking advice: 10-year results. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 36(2), 102-108.

Rosenson, R. S. (2003). Rosuvastatin: A new inhibitor of HMG-coA reductase for the treatment of dyslipidemia. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 1(4), 495-505. doi:ERC010403 [pii]

Rosenson, R. S., Brewer, H. B., Jr, Chapman, M. J., Fazio, S., Hussain, M. M., Kontush, A., Schaefer, E. J. (2011). HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clinical Chemistry*, 57(3), 392-410. doi:10.1373/clinchem.2010.155333 [doi]

Rubins, H. B., Robins, S. J., Collins, D., Fye, C. L., Anderson, J. W., Elam, M. B., Wittes, J. (1999). Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *veterans affairs high-density lipoprotein cholesterol*

intervention trial study group. *The New England Journal of Medicine*, 341(6), 410-418. doi:10.1056/NEJM199908053410604 [doi]

Rumberger, J. A., Simons, D. B., Fitzpatrick, L. A., Sheedy, P. F., & Schwartz, R. S. (1995). Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*, 92(8), 2157-2162.

Salvi, P., Lio, G., Labat, C., Ricci, E., Pannier, B., & Benetos, A. (2004). Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: The PulsePen device. *Journal of Hypertension*, 22(12), 2285-2293. doi:00004872-200412000-00010 [pii]

Sánchez JF, Rico S., De Nicolás J., et als. Leg minus arm pulse wave velocity measured with a new device correlated with carotid femoral pulse wave velocity. 84th European Atherosclerosis Society Congress. Innsbruck, Austria, from 29 May- 1 June, 2016 Abstract EAS16-0297.

Sans, S., Fitzgerald, A. P., Royo, D., Conroy, R., & Graham, I. (2007). Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain. [Calibracion de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para Espana] *Revista Espanola De Cardiologia*, 60(5), 476-485. doi:13106180 [pii]

Sanz, J., Moreno, P. R., & Fuster, V. (2012). The year in atherothrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(10), 932-942. doi:10.1016/j.jacc.2012.04.045 [doi]

Savji, N., Rockman, C. B., Skolnick, A. H., Guo, Y., Adelman, M. A., Riles, T., & Berger, J. S. (2013). Association between advanced age and vascular

disease in different arterial territories: A population database of over 3.6 million subjects. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(16), 1736-1743. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.054 [doi]

Schaar, J. A., Muller, J. E., Falk, E., Virmani, R., Fuster, V., Serruys, P. W., van der Steen, A. F. (2004). Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. report of a meeting on the vulnerable plaque, june 17 and 18, 2003, santorini, greece. *European Heart Journal*, 25(12), 1077-1082. doi:10.1016/j.ehj.2004.01.002 [doi]

Schmermund, A., Erbel, R., Silber, S., & MUNICH Registry Study Group. Multislice Normal Incidence of Coronary Health. (2002). Age and gender distribution of coronary artery calcium measured by four-slice computed tomography in 2,030 persons with no symptoms of coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*, 90(2), 168-173. doi:S0002914902024451 [pii]

Selwaness, M., van den Bouwhuijsen, Q., Mattace-Raso, F. U., Verwoert, G. C., Hofman, A., Franco, O. H., . . . Wentzel, J. J. (2014). Arterial stiffness is associated with carotid intraplaque hemorrhage in the general population: The rotterdam study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(4), 927-932. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302603 [doi]

Serebruany, V. L., Steinhubl, S. R., Berger, P. B., Malinin, A. I., Baggish, J. S., Bhatt, D. L., & Topol, E. J. (2005). Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *The American Journal of Cardiology*, 95(10), 1218-1222. doi:S0002-9149(05)00294-8 [pii]

Shimamoto, K., Ando, K., Fujita, T., Hasebe, N., Higaki, J., Horiuchi, M., Japanese Society of Hypertension Committee for Guidelines for the

- Management of Hypertension. (2014). The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 37(4), 253-390. doi:10.1038/hr.2014.20 [doi]
- Shirai, K., Hiruta, N., Song, M., Kurosu, T., Suzuki, J., Tomaru, T., Takata, M. (2011). Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: Theory, evidence and perspectives. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 18(11), 924-938. doi:JST.JSTAGE/jat/7716 [pii]
- Shirai, K., Song, M., Suzuki, J., Kurosu, T., Oyama, T., Nagayama, D., Takahashi, M. (2011). Contradictory effects of beta1- and alpha1- adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI)--CAVI independent of blood pressure. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 18(1), 49-55. doi:JST.JSTAGE/jat/3582 [pii]
- Shirai, K., Utino, J., Otsuka, K., & Takata, M. (2006). A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 13(2), 101-107. doi:JST.JSTAGE/jat/13.101 [pii]
- Sillescu, H., Muntendam, P., Adourian, A., Entekin, R., Garcia, M., Falk, E., & Fuster, V. (2012). Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: Comparison with other tests for subclinical arterial disease in the high risk plaque Biolmage study. *JACC:Cardiovascular Imaging*, 5(7), 681-689. doi:10.1016/j.jcmg.2012.03.013 [doi]
- Simon, A., Chironi, G., & Levenson, J. (2007). Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *European Heart Journal*, 28(24), 2967-2971. doi:ehm487 [pii]

- Spagnoli, L. G., Mauriello, A., Sangiorgi, G., Fratoni, S., Bonanno, E., Schwartz, R. S., Holmes, D. R., Jr. (2004). Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *Jama*, 292(15), 1845-1852. doi:292/15/1845 [pii]
- Spence, J. D. (2012). Carotid plaque measurement is superior to IMT invited editorial comment on: Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis-yoichi inaba, M.D., jennifer A. chen M.D., steven R. bergmann M.D., ph.D. *Atherosclerosis*, 220(1), 34-35. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.006 [doi]
- Stamler, J., Vaccaro, O., Neaton, J. D., & Wentworth, D. (1993). Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*, 16(2), 434-444.
- Stamler, J., Wentworth, D., & Neaton, J. D. (1986). Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? findings in 356,222 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *Jama*, 256(20), 2823-2828.
- Stein, J. H., Korcarz, C. E., Hurst, R. T., Lonn, E., Kendall, C. B., Mohler, E. R., American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. (2008). 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. *Journal of the American Society of Echocardiography : Official Publication of the American Society of Echocardiography*, 21(2), 93-111; quiz 189-90. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011 [doi]

- Stone, N. J., Robinson, J. G., Lichtenstein, A. H., Bairey Merz, C. N., Blum, C. B., Eckel, R. H., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (2014). 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the american college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Pt B), 2889-2934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002 [doi]
- Strong, J. P., Malcom, G. T., McMahan, C. A., Tracy, R. E., Newman, W. P., 3rd, Herderick, E. E., & Cornhill, J. F. (1999). Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: Implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study. *Jama*, 281(8), 727-735. doi:joc81013 [pii]
- Suceava, I., Lighezan, D., Serban, C., Lighezan, R., Gurban, C., & Dragan, S. (2013). The association between arterial stiffness and carotid intima-media thickness in patients with known cardiovascular risk factors. *Clujul Medical (1957)*, 86(3), 222-226.
- Sugawara, J., & Tanaka, H. (2015). Brachial-ankle pulse wave velocity: Myths, misconceptions, and realities. *Pulse (Basel, Switzerland)*, 3(2), 106-113. doi:10.1159/000430771 [doi]
- Sun, C. K. (2013). Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integrated Blood Pressure Control*, 6, 27-38. doi:10.2147/IBPC.S34423 [doi]
- Surtees, P. G., Wainwright, N. W., Luben, R. N., Wareham, N. J., Bingham, S. A., & Khaw, K. T. (2008). Depression and ischemic heart disease mortality: Evidence from the EPIC-norfolk united kingdom prospective

cohort study. *The American Journal of Psychiatry*, 165(4), 515-523.
doi:10.1176/appi.ajp.2007.07061018 [doi]

Suzuki, J., Kurosu, T., Kon, T., & Tomaru, T. (2014). Impact of cardiovascular risk factors on progression of arteriosclerosis in younger patients: Evaluation by carotid duplex ultrasonography and cardio-ankle vascular index(CAVI). *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 21(6), 554-562.
doi:DN/JST.JSTAGE/jat/20438 [pii]

Sztrymf, B., Jacobs, F., Chemla, D., Richard, C., & Millasseau, S. C. (2013). Validation of the new complior sensor to record pressure signals non-invasively. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 27(6), 613-619.
doi:10.1007/s10877-013-9477-y [doi]

Tanaka, H., Munakata, M., Kawano, Y., Ohishi, M., Shoji, T., Sugawara, J., . . . Ozawa, T. (2009). Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness. *Journal of Hypertension*, 27(10), 2022-2027. doi:10.1097/HJH.0b013e32832e94e7 [doi]

Tang, G., Wang, D., Long, J., Yang, F., & Si, L. (2015). Meta-analysis of the association between whole grain intake and coronary heart disease risk. *The American Journal of Cardiology*, 115(5), 625-629.
doi:10.1016/j.amjcard.2014.12.015 [doi]

Taylor, A. J., Bindeman, J., Le, T. P., Bauer, K., Byrd, C., Feuerstein, I. M., O'Malley, P. G. (2008). Progression of calcified coronary atherosclerosis: Relationship to coronary risk factors and carotid intima-media thickness. *Atherosclerosis*, 197(1), 339-345. doi:S0021-9150(07)00376-0 [pii]

Terai, M., Ohishi, M., Ito, N., Takagi, T., Tatara, Y., Kaibe, M., Ogihara, T. (2008). Comparison of arterial functional evaluations as a predictor of

cardiovascular events in hypertensive patients: The non-invasive atherosclerotic evaluation in hypertension (NOAH) study. *Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 31(6), 1135-1145. doi:10.1291/hypres.31.1135 [doi]

Thavendiranathan, P., Bagai, A., Brookhart, M. A., & Choudhry, N. K. (2006). Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*, 166(21), 2307-2313. doi:166/21/2307 [pii]

Thompson, R. C., Allam, A. H., Lombardi, G. P., Wann, L. S., Sutherland, M. L., Sutherland, J. D., Thomas, G. S. (2013). Atherosclerosis across 4000 years of human history: The horus study of four ancient populations. *Lancet (London, England)*, 381(9873), 1211-1222. doi:10.1016/S0140-6736(13)60598-X [doi]

Tirosh, A., Shai, I., Afek, A., Dubnov-Raz, G., Ayalon, N., Gordon, B., Rudich, A. (2011). Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *The New England Journal of Medicine*, 364(14), 1315-1325. doi:10.1056/NEJMoa1006992 [doi]

Tolstrup, J. S., Hvidtfeldt, U. A., Flachs, E. M., Spiegelman, D., Heitmann, B. L., Balter, K., Feskanich, D. (2014). Smoking and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *American Journal of Public Health*, 104(1), 96-102. doi:10.2105/AJPH.2012.301091 [doi]

Toth, P. P. (2008). Subclinical atherosclerosis: What it is, what it means and what we can do about it. *International Journal of Clinical Practice*, 62(8), 1246-1254. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01804.x [doi]

Touboul, P. J., Hennerici, M. G., Meairs, S., Adams, H., Amarenco, P., Bornstein, N., Zureik, M. (2007). Mannheim carotid intima-media

thickness consensus (2004-2006). an update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th watching the risk symposium, 13th and 15th european stroke conferences, mannheim, germany, 2004, and brussels, belgium, 2006. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 23(1), 75-80. doi:97034 [pii]

Touboul, P. J., Hennerici, M. G., Meairs, S., Adams, H., Amarenco, P., Bornstein, N., Woo, K. S. (2012). Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). an update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th european stroke conferences, mannheim, germany, 2004, brussels, belgium, 2006, and hamburg, germany, 2011. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 34(4), 290-296. doi:10.1159/000343145 [doi]

Touboul, P. J., Labreuche, J., Vicaut, E., Amarenco, P., & GENIC Investigators. (2005). Carotid intima-media thickness, plaques, and framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 36(8), 1741-1745. doi:01.STR.0000174490.23495.57 [pii]

Van Bortel, L. M., Laurent, S., Boutouyrie, P., Chowienczyk, P., Cruickshank, J. K., De Backer, T., European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. (2012). Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of Hypertension*, 30(3), 445-448. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0 [doi]

Van der Meer, I. M., Bots, M. L., Hofman, A., del Sol, A. I., van der Kuip, D. A., & Witteman, J. C. (2004). Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: The rotterdam study.

Circulation, 109(9), 1089-1094. doi:10.1161/01.CIR.0000120708.59903.1B
[doi]

Van Popele, N. M., Grobbee, D. E., Bots, M. L., Asmar, R., Topouchian, J., Reneman, R. S., Witteman, J. C. (2001). Association between arterial stiffness and atherosclerosis: The rotterdam study. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 32(2), 454-460.

Vaudo, G., Schillaci, G., Evangelista, F., Pasqualini, L., Verdecchia, P., & Mannarino, E. (2000). Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *American Journal of Hypertension*, 13(4 Pt 1), 324-331. doi:S0895-7061(99)00229-0 [pii]

Verro, P., Gorelick, P. B., & Nguyen, D. (2008). Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: A meta-analysis. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 39(4), 1358-1363. doi:10.1161/STROKEAHA.107.496281 [doi]

Vicente Diez, J. I., Lahoz Rallo, C., & Mostaza Prieto, J. M. (2006). Can we benefit from determination of the ankle-arm index in primary care consultations? [Nos podemos beneficiar de la determinacion del indice tobillo-brazo en la consulta de atencion primaria?] *Atencion Primaria / Sociedad Espanola De Medicina De Familia y Comunitaria*, 38(6), 358-361. doi:13093375 [pii]

Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., & Stefanadis, C. (2010). Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(13), 1318-1327. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061 [doi]

Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., Terentes-Printzios, D., Ioakeimidis, N., & Stefanadis, C. (2012). Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension*, 60(2), 556-562.
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194779 [doi]

Vlachopoulos, C., Xaplanteris, P., Aboyans, V., Brodmann, M., Cifkova, R., Cosentino, F., Townsend, R. R. (2015). The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*, 241(2), 507-532.
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007 [doi]

Wassertheurer, S., Kropf, J., Weber, T., van der Giet, M., Baulmann, J., Ammer, M., Magometchnigg, D. (2010). A new oscillometric method for pulse wave analysis: Comparison with a common tonometric method. *Journal of Human Hypertension*, 24(8), 498-504.
doi:10.1038/jhh.2010.27 [doi]

W.H.O. cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: Mortality follow-up. report of the committee of principal investigators. (1980). *Lancet* (London, England), 2(8191), 379-385. doi:S0140-6736(80)90438-9 [pii]

W.H.O. Informative note. Cardiovascular disease (2015). Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>

W.H.O. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases (2002). Report No 916.

- Wannamethee, S. G., Shaper, A. G., & Walker, M. (2000). Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation*, 102(12), 1358-1363.
- Weber, L. A., Cheezum, M. K., Reese, J. M., Lane, A. B., Haley, R. D., Lutz, M. W., & Villines, T. C. (2015). Cardiovascular imaging for the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease events. *Current Cardiovascular Imaging Reports*, 8(9), 36. doi:10.1007/s12410-015-9351-z [doi]
- Wendelhag, I., Gustavsson, T., Suurkula, M., Berglund, G., & Wikstrand, J. (1991). Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: Fundamental principles and description of a computerized analysing system. *Clinical Physiology (Oxford, England)*, 11(6), 565-577.
- Wilson, P. W., D'Agostino, R. B., Levy, D., Belanger, A. M., Silbershatz, H., & Kannel, W. B. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97(18), 1837-1847.
- Wolk, A., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Hu, F. B., Speizer, F. E., Willett, W. C. (1999). Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. *Jama*, 281(21), 1998-2004. doi:joc81507 [pii]
- Xu, Y., Wu, Y., Li, J., Ma, W., Guo, X., Luo, Y., & Hu, D. (2008). The predictive value of brachial-ankle pulse wave velocity in coronary atherosclerosis and peripheral artery diseases in urban chinese patients. *Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 31(6), 1079-1085. doi:10.1291/hypres.31.1079 [doi]
- Yamashina A, Kario K, Kohara K, Sada M, Sugawara J, Suzuki H, et al. [Guidelines for noninvasive vascular function test]. (JCS2013). Japanese.

- Yamashina, A., Tomiyama, H., Arai, T., Hirose, K., Koji, Y., Hirayama, Y., Hori, S. (2003). Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk. *Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 26(8), 615-622.
- Yamashina, A., Tomiyama, H., Takeda, K., Tsuda, H., Arai, T., Hirose, K., Yamamoto, Y. (2002). Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 25(3), 359-364.
- Yeboah, J., McClelland, R. L., Polonsky, T. S., Burke, G. L., Sibley, C. T., O'Leary, D., Herrington, D. M. (2012). Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *Jama*, 308(8), 788-795. doi:10.1001/jama.2012.9624 [doi]
- Yu, W. C., Chuang, S. Y., Lin, Y. P., & Chen, C. H. (2008). Brachial-ankle vs carotid-femoral pulse wave velocity as a determinant of cardiovascular structure and function. *Journal of Human Hypertension*, 22(1), 24-31. doi:1002259 [pii]
- Yudkin, J. S. (1993). How can we best prolong life? benefits of coronary risk factor reduction in non-diabetic and diabetic subjects. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 306(6888), 1313-1318.
- Yuk, H. B., Park, H. W., Jung, I. J., Kim, W. H., Kim, K. H., Yang, D. J., Bae, J. H. (2015). Analysis of carotid ultrasound findings on cardiovascular events in patients with coronary artery disease during seven-year follow-up. *Korean Circulation Journal*, 45(1), 28-37. doi:10.4070/kcj.2015.45.1.28 [doi]

Zimlichman, R., Shargorodsky, M., Boaz, M., Duprez, D., Rahn, K. H., Rizzoni, D., McVeigh, G. (2005). Determination of arterial compliance using blood pressure waveform analysis with the CR-2000 system: Reliability, repeatability, and establishment of normal values for healthy european population--the seven european sites study (SESS). *American Journal of Hypertension*, 18(1), 65-71. doi:S0895-7061(04)00985-9 [pii]

Zureik, M., Temmar, M., Adamopoulos, C., Bureau, J. M., Courbon, D., Thomas, F., Benetos, A. (2002). Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness. *Journal of Hypertension*, 20(1), 85-93.

X.- ANEXOS

ANEXO 1: Hoja de información al paciente y consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Correlación de grosor de íntima media carotídea y la velocidad de onda de pulso determinada con un dispositivo propio.

Investigador: JORGE MANUEL DE NICOLÁS JIMÉNEZ

Se solicita su participación en este Proyecto de Investigación, cuyo objetivo principal es valorar el riesgo cardiovascular por un dispositivo diseñado por nosotros.

La arterosclerosis es una enfermedad que afecta principalmente a las paredes arteriales en la que el depósito de lípidos y células puede dar lugar al taponamiento de las arterias.

En este estudio participa la Unidad de Riesgo Cardiovascular del Servicio de Medicina Interna del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria y si usted decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que precise y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

Si usted decide participar, se le realizarán pruebas que no suponen ninguna molestia, consistentes en tomar la tensión en ambos brazos y en las piernas simultáneamente y una ecografía carotídea. Dichas pruebas son aconsejables para el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad. Será necesaria una extracción de sangre para este estudio.

Es posible que de su participación no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo la mejora en el conocimiento de la afectación de sus arterias podría ser de ayuda para su médico. Conocer el grado de afectación de sus arterias podrá contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de la misma.

Toda la información relacionada con el estudio es estrictamente confidencial, nunca el equipo investigador conocerá su identidad. Los resultados del estudio podrán ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones científicas, manteniéndose una estricta confidencialidad sobre la identidad de los pacientes.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Correlación de grosor de íntima media carotídea y la velocidad de onda de pulso determinada con un dispositivo propio.

Investigador: JORGE MANUEL DE NICOLÁS
JIMÉNEZ

ETIQUETA IDENTIFICATIVA

1. Yo

_____, declaro bajo mi responsabilidad que he leído la Hoja de Información y acepto participar en este estudio.

2. Se me han entregado las hojas de Información y de Consentimiento Informado. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio y los posibles beneficios y riesgos.

3. Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que las muestras de sangre serán identificadas con un número único.

4. Soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento y por cualquier razón y sin que tenga ningún efecto sobre mi tratamiento médico futuro.

Fdo:

Cáceres, de 2014

ANEXO 2: Informe del Comité Ético



Complejo Hospitalario
de Cáceres
Hospital Ntra. Sra. de la Montaña

JUNTA DE EXTREMADURA
Consejería de Sanidad y Dependencia

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

M^a Aquilina Sánchez Rubio, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Cáceres,

CERTIFICA

Que este Comité, con fecha 26 de abril de 2011, ha evaluado la documentación relativa a proyecto de investigación titulado "Validación y utilidad clínica de un dispositivo que mide simultáneamente la velocidad de la onda de pulso y el índice tobillo brazo", presentado por el **Dr. D. Juan Francisco Sánchez Muñoz Torrero**, FEA de Medicina Interna del Complejo Hospitalario de Cáceres, a presentar a la convocatoria de Proyectos de Investigación en Salud enmarcada en las ayudas de la Acción Estratégica de Salud del Plan Nacional de Investigación científica, desarrollo e innovación tecnológica 2008-2011 convocada por el Instituto de Salud Carlos III.

Que se trata de un Proyecto de Investigación cuyo objetivo es completar el desarrollo de un dispositivo mide simultáneamente la velocidad de la onda de pulso y el índice tobillo brazo para, posteriormente, realizar un estudio epidemiológico en poblaciones con diferente riesgo vascular que permita definir su utilidad clínica, en el que consideramos recomendable contemplar aspectos importantes en el mismo vinculados a: custodia de bases de datos de pacientes, Información al paciente, consentimiento informado y confidencialidad de los datos.

Que analizada la documentación presentada pensamos reúne los requisitos sobre los aspectos éticos requeridos y que el proyecto está bien diseñado y justificado de forma adecuada siendo los objetivos del mismo interesantes y viables con la metodología propuesta.

18001757 Que consideramos igualmente la capacidad de los investigadores y la de los Centros para la evaluación de las actividades previstas. Aporta Documento de Consentimiento Informado pero no así Hoja de información al paciente, reseñándose en el documento de Consentimiento encabezamiento del Complejo Hospitalario, reseña que entendemos debe retirarse del mismo.

Que como consideración general, podemos concluir que es un Proyecto de calidad, correcto tanto desde el punto de vista científico como ético, al recoger cuestiones de interés en este tipo de estudios. No parece imprescindible la aportación de otros requisitos de Protocolos de Investigación propiamente dichos como son: Pólizas de seguros o indemnización.

Por todo ello, este Comité emite dictamen favorable al mismo, recomendando elaboren Hoja de Información al Paciente para ser entregada a los participantes así como retirar la reseña del Centro Hospitalario del documento de Consentimiento Informado.

En Cáceres a 26 de Abril de 2011.

Fdo.: M^a Aquilina Sánchez Rubio



Ruiz

Avda. de España, 2

100040 CÁCERES

Teléfono: 927 25 68 00

Fax: 927 25 68 16

ANEXO 3: Historia clínica

FILIACION/TOXICOS	EXPLORACION	FR/REVASULARIZACION/TTOS	ANALITICAS	COMPLIOR/GIM/COMENTARIOS	VOPITB
CODIGO: <input type="text"/>		TELEFONO: <input type="text" value="0"/>			
SEXO(VARON) <input type="checkbox"/>	GRUPO PACIENTE: <input type="text"/>				
EDAD: <input type="text"/>					
ALCOHOL <input type="text"/>	TABACO: <input type="text"/>				
ANTEC FAMILIARES CI PRECOZ <input type="checkbox"/>					
EJERCICIO: <input type="text"/>					

FILIACION/TOXICOS	EXPLORACION	FR/REVASULARIZACION/TTOS	ANALITICAS	COMPLIOR/GIM/COMENTARIOS	VOPITB
PESO: <input type="text"/>		TALLA: <input type="text"/>			
CINTURA: <input type="text"/>					
TA SISTOLICA: <input type="text"/>					
TA DIASTOLICA: <input type="text"/>					
brazo: <input type="text"/>					
pierna: <input type="text"/>					

FILIACION/TOXICOS	EXPLORACION	FR/REVASULARIZACION/TTOS	ANALITICAS	COMPLIOR/GIM/COMENTARIOS	VOPITB
HTA <input type="checkbox"/>		CI <input type="checkbox"/>	REVASCORAZON	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
DM <input type="checkbox"/>		ICTUS <input type="checkbox"/>	REVASC CAROTIDA	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
DISLIPEMIA <input type="checkbox"/>		EAP <input type="checkbox"/>	REVASCMMII	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
IECA/ARA <input type="checkbox"/>					
BB <input type="checkbox"/>			ANTIDIABETICOS ORALES <input type="checkbox"/>		
ANTICALCICOS <input type="checkbox"/>			INSULINA <input type="checkbox"/>		
INH RENINA <input type="checkbox"/>			ESTATINAS <input type="checkbox"/>		
OTROS ANTIHTA <input type="checkbox"/>			OTROS HIPOLIPEMIANTES <input type="checkbox"/>		
DIURETICOS <input type="checkbox"/>					
AAS <input type="checkbox"/>			ANTIARRITMICOS <input type="checkbox"/>		
			DISVERSOS VASODILATADORES <input type="checkbox"/>		
CLOPIDOGREL <input type="checkbox"/>					
ANTICOAGULANE <input type="checkbox"/>					

FILIACION/TOXICOS	EXPLORACION	FR/REVASULARIZACION/TTOS	ANALITICAS	COMPLIOR/GIM/COMENTARIOS	VOPITB																								
PUNTUACION FRAMINHANG(%):		<input type="text"/>																											
<table> <tr> <td>GLUCOSA:</td> <td><input type="text"/></td> <td>HbA1C:</td> <td><input type="text"/></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>CREAT:</td> <td><input type="text"/></td> <td>MICOALB/CREAT:</td> <td><input type="text"/></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>COLESTEROL TOTAL:</td> <td><input type="text"/></td> <td>HDL:</td> <td><input type="text"/></td> <td>LDL:</td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>TG:</td> <td><input type="text"/></td> </tr> </table>						GLUCOSA:	<input type="text"/>	HbA1C:	<input type="text"/>			CREAT:	<input type="text"/>	MICOALB/CREAT:	<input type="text"/>			COLESTEROL TOTAL:	<input type="text"/>	HDL:	<input type="text"/>	LDL:	<input type="text"/>					TG:	<input type="text"/>
GLUCOSA:	<input type="text"/>	HbA1C:	<input type="text"/>																										
CREAT:	<input type="text"/>	MICOALB/CREAT:	<input type="text"/>																										
COLESTEROL TOTAL:	<input type="text"/>	HDL:	<input type="text"/>	LDL:	<input type="text"/>																								
				TG:	<input type="text"/>																								

COMPLIOR

VOP C-F: SCORE CALCIO:

VOP C-B: Indice VOP:

VOP C-P: vOPFP

ESTIMADO P AORTA:

GIM: PERCENTIL GIM:

PUNTUACION PLACAS: COMENTARIOS:

VOPITB

DERECHO	IZDO
OBSERVADOR 1	OBSERVADOR 1
1ª TOMA	1ª TOMA
BRAZO: <input type="text"/>	BRAZO: <input type="text"/>
PIERNA: <input type="text"/>	PIERNA: <input type="text"/>
ITB: <input type="text"/>	ITB: <input type="text"/>

TOPBD: TOPBI:

TOPPD: TOPPI:

