

REVISION

El espesor íntima-media carotídeo, un marcador de aterosclerosis subclínica y riesgo cardiovascular. Importancia de su valoración y dificultades en su interpretación

SERGIO CHAIN, HECTOR L. LUCIARDI, GABRIELA FELDMAN, ALFREDO VALBERDI

Centro Modelo de Cardiología (Tucumán). Centro Radiológico Luis Méndez Collado (Tucumán). Universidad Nacional de Tucumán.

Dirección postal: Sergio Chain. San Martín 335. 4000 San Miguel de Tucumán. Tucumán. Argentina.

e-mail: sergchain@yahoo.com.ar/sergiochain@mendezcollado.com

La aterosclerosis es una enfermedad generalizada de la pared arterial que puede progresar o regresar, dependiendo esto de diversos factores. Este proceso dinámico se caracteriza por la remodelación de la pared arterial y puede ser asintomático durante toda la vida o puede presentarse como un evento cardiovascular agudo. El ultrasonido modo B es un método de diagnóstico de aterosclerosis subclínica seguro, no invasivo y de costo accesible. El espesor íntima-media carotídeo (EIM) ha mostrado asociación con los factores de riesgo cardiovasculares y con la prevalencia de enfermedad cardiovascular; también puede ser predictor independiente de enfermedad cardiovascular, vascular periférica y cerebrovascular. Grandes estudios epidemiológicos y trabajos clínico-terapéuticos de regresión con hipolipemiantes han establecido que el EIM es un marcador válido de progresión y regresión de enfermedad aterosclerótica. En la actualidad los protocolos de ultrasonido carotídeo difieren entre sí considerablemente. El EIM de la carótida común es un marcador y predictor de algunos de los factores de riesgo cardiovasculares. Sin embargo existen razones anatómicas y patológicas de peso para considerar al espesor íntima-media combinado de los tres segmentos anatómicos (arteria carótida común, bifurcación y arteria carótida interna) como un marcador y predictor más eficaz. La medición del EIM combinado fue la variable que tuvo mayor asociación con el riesgo de presentación de eventos cardiovasculares y sería el método más adecuado para evaluar la eficacia terapéutica farmacológica y no farmacológica. La medición del EIM manifiesta los cambios de la pared arterial, proporciona datos del riesgo y salud de una población y además proporciona información sobre la eficacia de la medicación hipocolesterolemizante. Puede concluirse que el EIM es un marcador eficaz de aterosclerosis y de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Rev. Fed. Arg. Cardiol. 2005; 34: 392-402

La enfermedad aterosclerótica es un grave problema de salud en los países desarrollados y su creciente prevalencia en las últimas décadas predice que será la principal causa de morbimortalidad en este nuevo siglo [1], pronosticándose una epidemia mundial de enfermedad arterial coronaria y enfermedad vascular cerebral [2].

La enfermedad aterosclerótica es una enfermedad sistémica que puede evolucionar de manera asintomática por mucho tiempo, pero en su evolución puede presentar súbitas complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares con secuelas invalidantes e incluso muerte. Es sabido que los pacientes con enfermedad arterial coronaria tienen como primer síntoma, en el 25% de los casos, un episodio de muerte súbita [3].

Los factores de progresión de la aterosclerosis y de producción de eventos cardiovasculares involucran a diversos *factores de riesgo* : *causales* (edad, tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia, LDL-colesterol elevado, HDL-colesterol bajo y diabetes) [4]; *condicionales* (incremento de triglicéridos, lipoproteína(a), homocisteína y factores de la coagulación como el fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno PAI-1) [5]; y *predisponentes*

(obesidad [6], inactividad física [7], historia familiar de enfermedad arterial coronaria prematura [8], sexo masculino [4], alteraciones o enfermedades psíquicas, socioeconómicas y étnicas [9]). El gran número de factores de riesgo *nuevos* o *emergentes* hace difícil una completa evaluación de todos ellos [10].

La disfunción endotelial comienza cuando el endotelio indemne morfológica y funcionalmente se expone a una variedad de factores de riesgo que pueden provocarle injuria [3]. Si el factor de riesgo persiste, se lesiona la pared vascular y se pone en marcha el desarrollo de placas ateromatosas que generan placas vulnerables con riesgo de ruptura y producción de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares [9,11].

La probabilidad de identificar y modificar los factores de riesgo y revertir así la injuria del endotelio vascular todavía es incierta porque aproximadamente el 40% de los sujetos con enfermedad arterial coronaria tienen presión arterial y niveles de colesterol normales [3]. Los factores de riesgo, si bien importantes desde el punto de vista etiológico, no pueden ser considerados el método de *screening* para la identificación de pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular en una población sana con individuos asintomáticos [12,13]., razón por la cual es deseable contar con métodos no invasivos para identificar pacientes de riesgo con aterosclerosis subclínica [14].

El curso de la enfermedad aterosclerótica podría ser mejor evaluado utilizando marcadores sucedáneos de la enfermedad que por los factores de riesgo. Estos marcadores proporcionarían mediciones reproducibles, no invasivas y seguras para estimar la extensión y progresión de la enfermedad [3,15].

Hay dos modalidades diagnósticas por ultrasonido (no invasivas) que concentran actualmente la atención como marcadores sucedáneos de enfermedad aterosclerótica y de eventos cardiovasculares o cerebrales:

- 1) la medición del espesor íntima-media carotídeo (EIM) e identificación de placas ateromatosas [16,17];
- 2) la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial para evaluar función endotelial [18].

METODO DE MEDICION DEL EIM Y DE LA PLACA ATEROESCLEROTICA

El EIM ha demostrado poseer valor diagnóstico por su correlación positiva con los factores de riesgo (clásicos y emergentes) y con la prevalencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. También tiene valor pronóstico como predictor del riesgo por su relación con la incidencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, y ha adquirido un papel importante en el control de la progresión, estabilización y regresión de la enfermedad aterosclerótica mediante el tratamiento hipolipemiante, antihipertensivo y de otros factores de riesgo coronario [19].

Un punto controvertido en la valoración del EIM es la variedad de protocolos utilizados para su determinación que dificulta la interpretación y comparación de los resultados. Al realizar la evaluación por ultrasonido (US) a nivel carotídeo hay diversas posibilidades de obtener y sistematizar la información contenida en el árbol vascular.

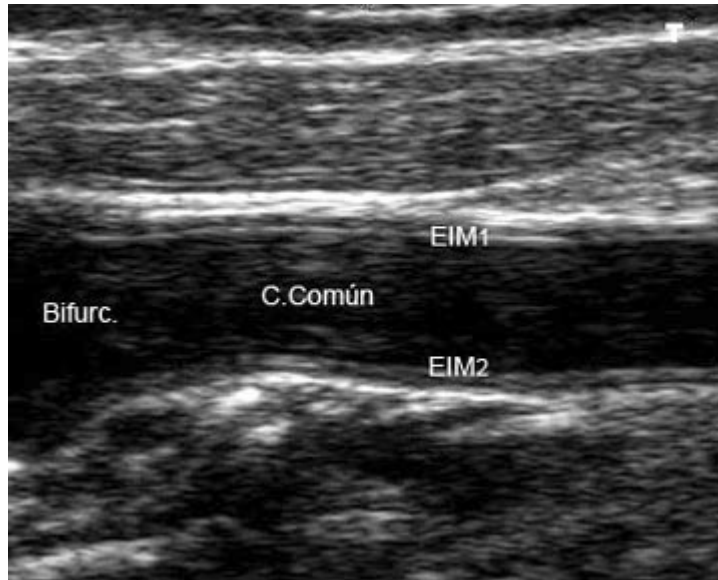
Los diversos protocolos incluyen uno, dos o los tres segmentos carotídeos: arteria carótida común, bifurcación o bulbo carotídeo, y arteria carótida interna. Además se puede medir solamente el aumento difuso del espesor del complejo íntima-media, excluyendo las zonas con placa, o incluir el espesor de la placa como parte del EIM. También cabe la posibilidad de medir sólo la pared lejana o posterior de la arteria carótida común o de los tres segmentos carotídeos; o bien medir la pared cercana o anterior y la pared lejana o posterior y promediarlas [20]. La mayoría de los estudios utilizan la carótida derecha e izquierda y promedian los valores de ambas, pero hay trabajos que sólo utilizan la carótida derecha [21].

Spence y colaboradores [14], entre otros autores, estudiaron la presencia de placas ateromatosas y valoraron su papel diagnóstico y pronóstico independientemente del EIM.

La medición del EIM y la presencia de placas ateromatosas en las arterias carótidas puede valorarse de cuatro modos principales:

1. la medición del EIM combinado de todos los segmentos carotídeos extracraneales, en las paredes cercana y/o lejana de la arteria carótida (EIMC);
2. la medición del EIM de la pared lejana de la arteria carótida común en el tercio distal (EIM-ACC);

3. la medición del EIM de la arteria carótida común más el EIM de la bifurcación carotídea (EIM-ACC y EIM-BIF);
4. presencia de placa, su caracterización y cuantificación (PLACA ATE). (Figuras 1 y 2.)



Figuras 1: Luz de la arteria carótida común (C. Común) y de la bifurcación carotídea (Bifurc.) y espesor íntima-media de la pared cercana (EIM 1) y de la pared lejana (EIM 2).

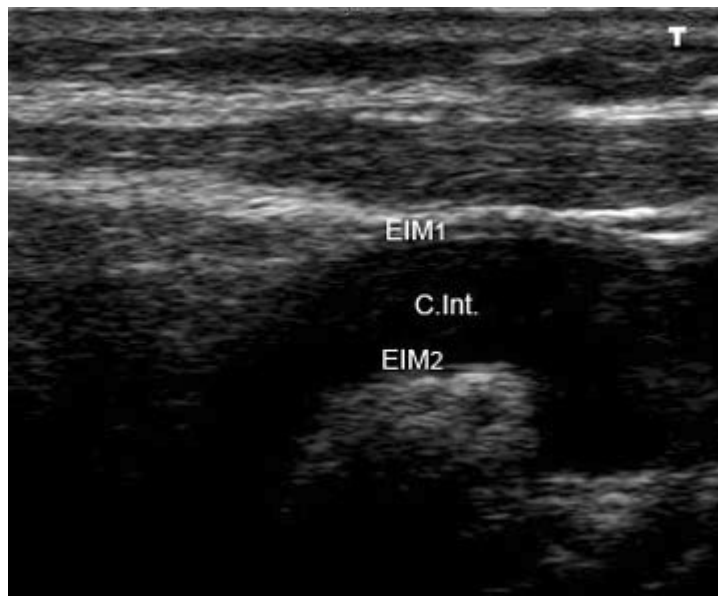


Figura 2. Luz de la arteria carótida interna (C.Int.) y espesor íntima-media de la pared cercana (EIM 1) y de la pared lejana (EIM 2).

1. La medición del EIM combinado de todos los segmentos carotídeos integrados en un único valor promedio (EIMC)

El espesor íntima-media combinado resulta de 12 mediciones del espesor de las paredes cercana (anatómicamente anterior) y lejana (anatómicamente posterior) de los tres principales segmentos de las arterias carótidas extracraneales: arteria carótida común, bifurcación carotídea y arteria carótida interna, tanto del lado derecho como del izquierdo, determinando el valor promedio de cada segmento en ambos lados.

Los trabajos epidemiológicos más importantes que utilizaron esta metodología fueron el *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC) [22,23], el *Cardiovascular Health Study* (CHS) [24,25] y el *Rotterdam Study* [26,27].

Entre los ensayos clínico-terapéuticos que utilizaron el EIM combinado podemos mencionar el *Asymptomatic Carotid Artery Progression Study Research Group* (ACAPS) [28,29], el *Pravastatin, Lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries* (PLAC-II) [30] y el *Atorvastatin vs. Simvastatin on Atherosclerosis Progression* (ASAP) [31].

2. La medición de la arteria carótida común distal (EIM-ACC)

El EIM de la arteria carótida común en tercio distal fue empleado entre otros trabajos epidemiológicos, por el *British Regional Heart Study* [12], el *Rotterdam Study* [26] y el *Cardiovascular Health Study* (CHS) [24,25]. En la medición del EIM de la carótida común pueden incluirse o no la medición del espesor de las placas ateromatosas en el tercio distal de la carótida común, sitio poco habitual de localización de las mismas, por lo que la mayoría de los estudios no las incluyen. Adams y colaboradores [32] valoraron el EIM de la carótida común sólo a nivel de la pared lejana del tercio distal de la carótida común.

Entre los estudios clínico-terapéuticos que utilizaron el EIM de la carótida común podemos mencionar el Estudio CLAS [33], el *Regression Growth Evaluation Statin Study* (REGRESS) [34], el *Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol* (ARBITER) [35] y el *LIPID Trial Research Group* [36].

3. Medición de EIM de la carótida común y de la bifurcación (EIM-ACC y EIM-BIF)

La valoración conjunta del EIM de la carótida común y de la bifurcación se debe a que Adams y colaboradores [32], entre otros, plantearon la escasa correlación del EIM de la carótida común con los factores de riesgo y las enfermedades cardiovasculares. Otros trabajos también utilizaron el EIM a nivel de la bifurcación carotídea debido a que tiene una situación hemodinámica similar a la del árbol coronario (separación de flujo y *shear stress*) con localización más frecuente de placas a este nivel [21,37].

Entre los trabajos epidemiológicos que midieron el EIM a nivel de la pared lejana de la carótida común con la incorporación del EIM de la bifurcación, incluso con la presencia de placa, podemos citar el de Salonen y Salonen [38], el *British Regional Heart Study* [37] y el de Hulthe y colaboradores [21].

Los estudios clínico-terapéuticos que utilizan la medición del EIM de la carótida común más el EIM de la bifurcación, son el *Kuopio Atherosclerosis Prevention Study* (KAPS) [39], y el *Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study* (BCAPS) [40].

4. Presencia de placa carotídea, su cuantificación y presencia de segmentos con placa

La presencia de placa carotídea es un marcador de severidad de aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria [14]. Se define como una prominencia focalizada mayor del 50% respecto de las paredes vecinas, con un espesor superior a 1mm [14,21]; 1,2mm [37]; o 2mm [41].

Para valorar la presencia de placa carotídea han sido propuestas distintas metodologías. Algunos trabajos, como los de Hulthe y colaboradores [21], Salonen y Salonen [42] y Belcaro y colaboradores [41], utilizaron el criterio de morfología de placa; otros, como el *Rotterdam Study* [43,44], emplearon el número de segmentos con placa; otros, como el *British Regional Heart Study* [37], valoraron la presencia de placa; y otros, como el de Stork y colaboradores [45] y el de Aminbakhsh y colaboradores [46], estudiaron el número total de placas. Spence y colaboradores [14] midieron el área total de placa y el volumen de placa. Incluso el *British Regional Heart Study* [37] plantea la presencia de placa y no el EIM de la arteria carótida común y/o el EIM de la bifurcación como indicador más relevante de aterosclerosis temprana.

VALORACION COMPARATIVA DEL EIM COMBINADO DE TODOS LOS SEGMENTOS CAROTIDEOS (EIMC) vs EL EIM DE LA CAROTIDA COMUN DISTAL (EIM-ACC)

En la valoración comparativa del EIM combinado de todos los segmentos carotídeos vs el EIM de la arteria carótida común se planteó durante mucho tiempo, y persiste aún, la controversia acerca de si el EIM combinado es más eficaz en la valoración del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y accidente cerebrovascular (ACV) que el EIM de la arteria carótida común.

Al EIM combinado se le objeta la dificultad de que la visualización de la arteria carótida interna es difícil, con posibilidad de no visualizar alguna pared y no realizar una valoración completa. Sin embargo los resultados de trabajos más recientes muestran una evolución positiva de la medición a nivel de la arteria carótida interna, con un aumento de su reproducibilidad de $<0,75$ [47] a $>0,85$ [48-51]. El estudio OPAL muestra una factibilidad de visualización de todos los segmentos superior al 90% [51].

Además, a favor de la utilización del EIM combinado, varios estudios han demostrado que el EIM de la arteria carótida común tiene una asociación más débil que el EIM combinado con los factores de riesgo cardiovascular [24-26,37] y con la enfermedad arterial coronaria [32], como así también con los eventos cardiovasculares, según se observa en los estudios CHS [25], Rotterdam [27] y Muscatine [52]. Además, estudios clínico-terapéuticos como el ACAPS [28], ASAP [31] y BCAPS [40,53], entre otros, que no hubieran mostrado progresión de la enfermedad aterosclerótica con la sola medición del EIM de la arteria carótida común sí lo hicieron al utilizar el EIM de la bifurcación o el EIM combinado.

Quienes avalan la utilización del EIM combinado señalan que es el método más completo para evaluar el desarrollo subclínico de la aterosclerosis carotídea, tomando en cuenta los segmentos donde suelen desarrollarse con más frecuencia las placas ateromatosas: la bifurcación y la arteria carótida interna. Tanto los resultados de los trabajos epidemiológicos como aquellos de los clínico-terapéuticos privilegian la medición del EIM combinado porque representa de manera más global al proceso aterosclerótico, con mayor correlación diagnóstica y pronóstica, y permite una evaluación más completa de la progresión, estabilización o regresión de la aterosclerosis [25,19,51].

Considerando que el EIM de la arteria carótida común proporciona más información pronóstica que el combinado en los ACV sería de gran utilidad informar tanto el EIM combinado como el de la arteria carótida común en el informe final del estudio [51-54].

VALORES NORMALES Y ANORMALES DE EIM

Los valores normales del EIM están influenciados por la edad y el sexo [55,56]. El punto de corte para caracterizar el valor de EIM como normal suele ser arbitrario, y en general se ubica por encima del percentil 75 de la población estudiada.

El rango de valores normales del EIM en adultos, tanto el de la carótida común como el combinado de todos los segmentos carotídeos, oscila entre 0,4 y 1,0mm, con una progresión anual de 0,01 a 0,02mm [30,57-60]. Algunos autores señalan rangos de valores de EIM de la carótida común o EIM combinado de todos los segmentos carotídeos entre 0,25mm y 1,5mm [55,61]. En general, ambos son considerados anormales cuando son mayores de 1mm [62].

El EIM combinado de todos los segmentos carotídeos aumenta con la edad, desde $0,53\pm 0,03$ mm a los 14 años hasta $0,77\pm 0,12$ mm a los 70 años. En caso de hipercolesterolemia familiar el aumento del EIM combinado es aún mayor, desde $0,55\pm 0,05$ mm a los 14 años hasta $0,86\pm 0,18$ mm a los 50 años. Estos valores permiten señalar que a los 80 años las personas sanas presentan un EIM combinado de 0,78mm, en cambio en los pacientes con hipercolesterolemia familiar, ese valor se alcanza a la edad de 40 años. El aumento del espesor de la pared arterial debería evitarse con una terapéutica hipolipemiente precoz y agresiva [16].

En relación con el sexo, el EIM combinado presenta valores menores en las mujeres que en los hombres. En el Muscatine Study [52] el EIM combinado promedio máximo fue de $0,79\pm 0,12$ mm para los hombres y $0,72\pm 0,10$ mm para las mujeres.

Se mencionan diferencias al comparar el EIM de la carótida derecha e izquierda pero sólo a nivel de la arteria carótida común y no en la bifurcación ni en la arteria carótida interna [63].

En base a los estudios Rotterdam y CHS ha sido considerado anormal el EIM combinado y el de la carótida común mayor de 1mm [37], aunque recientemente otros autores [16] han propuesto un valor superior a 0,8mm. En adultos se puede considerar el EIM de la carótida común mayor de 0,82mm para marcar riesgo precoz de accidente cerebrovascular [26] y mayor de 0,87mm para marcar riesgo precoz para todo tipo de eventos cardiovasculares [25]. A su vez se puede utilizar el EIM combinado mayor de 0,89mm para eventos cardiovasculares [25] o bien el mayor de 0,865mm para marcar riesgo precoz para evento cardiovascular y accidente cerebrovascular [27].

EIM Y FACTORES DE RIESGO

El EIM carotídeo se asocia positivamente con los factores de riesgo cardiovasculares clásicos como edad [64,65], sexo [66,67], HTA [68], dislipidemia [69-73], tabaquismo [74], diabetes [75,76], tanto en estudios epidemiológicos como en estudios observacionales.

El sedentarismo [78-80], la obesidad [81], el síndrome metabólico con resistencia a la insulina [82-86] y la intolerancia a la glucosa [87] también guardan relación con el EIM.

También existe asociación entre el EIM carotídeo y la sumatoria de factores de riesgo, como se observó en el puntaje de riesgo de Framingham [5].

Los nuevos factores de riesgo o emergentes también tienen una estrecha correlación con el EIM [10], entre ellos el estrés [88], factores psicológicos como ansiedad [89,90] y depresión [91], y factores sociales y ambientales [92]. El EIM también se relaciona con la hiperhomocisteinemia [93,94], los factores procoagulantes como el inhibidor-1 del factor activador del plasminógeno, el fibrinógeno [5,81] y la proteína C reactiva de alta sensibilidad [95].

PREVALENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO, EVENTOS CARDIOVASCULARES Y SU ASOCIACION CON EIMC, CON EIM-ACC, CON EIM-ACC MAS EIM-BIF Y CON LA PRESENCIA DE PLACA ATE

El EIM carotídeo combinado se relaciona con la prevalencia de eventos cardiovasculares. El estudio ARIC mostró que el aumento del EIM combinado fue 10% mayor en pacientes con IAM, 6% mayor en presencia de angina, 19% mayor en presencia de enfermedad arterial periférica y 8% mayor en cualquier tipo de enfermedad cardiovascular. En este estudio la prevalencia de enfermedad arterial coronaria, además de estar asociada con el EIM carotídeo, presentó relación con el EIM de la arteria poplítea [23]. En el estudio CHS el EIM combinado presentó una asociación más estrecha con la presencia de enfermedad arterial coronaria en adultos mayores que el EIM de la carótida interna y aún mayor que el EIM de la carótida común [66]. Baldassare y colaboradores mostraron también que el EIM máximo y el EIM combinado se relacionaron de manera significativa en pacientes con enfermedad arterial coronaria y vascular periférica pero no con enfermedad vascular cerebral [96].

Nuestro grupo de trabajo encontró una estrecha correlación entre el aumento del EIM máximo y del combinado con la presencia de enfermedad arterial coronaria [97].

En varios estudios, el EIM de la carótida común tuvo una asociación débil y en general no significativa con la prevalencia de enfermedad arterial coronaria [21,23,37] pero presentó correlación significativa con la prevalencia de accidentes cerebrovasculares [37].

El EIM de la bifurcación, de manera aislada o integrado con el de la carótida común, tuvo correlación significativa con la prevalencia de enfermedad arterial coronaria [21,37,63].

La presencia de placa aterosclerótica, con independencia del EIM carotídeo, presentó una fuerte asociación con la prevalencia de enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular y arterial periférica [21,37,63].

INCIDENCIA DE EVENTOS CARDIO Y CEREBROVASCULARES Y SU RELACION CON EIMC, EIM-ACC Y EIM-BIF, Y CON LA PRESENCIA DE PLACA ATE

EL EIM carotídeo combinado se relaciona también con la incidencia de eventos cardio y cerebrovasculares. El estudio ARIC evaluó la relación entre EIM y accidentes cerebrovasculares en un seguimiento de 6 a 9 años [56]. Los autores observaron que un aumento del EIM combinado de la pared lejana se asoció con un aumento del riesgo relativo de ACV y del riesgo relativo de IAM [16]. El estudio CHS estudió la incidencia de IAM o ACV y su relación con el EIM carotídeo. El EIM combinado presenta una asociación más estrecha con la incidencia de enfermedad arterial coronaria que el EIM de la carótida interna y mayor aún que el de la carótida común. El EIM de la carótida interna presentó una asociación de riesgo relativo con ACV mayor que el EIM de la carótida común, pero menor que la asociación con el EIM combinado [25]. El estudio Rotterdam valoró la incidencia de infarto de miocardio y el EIM en un seguimiento de 4 a 6 años. Esta relación de riesgo es mayor para el EIM de la bifurcación, el EIM de la carótida interna y el EIM combinado que para el EIM de la carótida común [27].

En el estudio Rotterdam, el EIM de la carótida común tuvo una asociación estadísticamente significativa con los ACV y mayor que con el IAM; esta última fue débil y no significativa [26].

El EIM de la bifurcación, en forma aislada o integrada con la carótida común, tuvo correlación significativa con la incidencia de enfermedad arterial coronaria. Salonen y Salonen [42] mostraron que el EIM de la bifurcación tiene mayor valor pronóstico que el EIM de la carótida común.

La presencia de placa aterosclerótica, con independencia del EIM carotídeo, presentó fuerte asociación con la incidencia de enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular y arterial periférica [98]. La presencia de placa ateromatosa es un fuerte predictor de evento cardiovascular [17,99]. La presencia de placa (estenótica y no estenótica) aumentó 6 y 4 veces más el riesgo de evento cardiovascular [42]. Belcaro y colaboradores mostraron una clasificación de placa carotídea y su relación con la incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes asintomáticos. La mayor correlación se observó en placas carotídeas estenóticas > 50% [41]. Van der Meer y colaboradores, del estudio Rotterdam, observaron que la presencia de segmentos con placa (puntaje 0 a 6) es un fuerte marcador de incidencia de IAM [43]. Hollander y colaboradores, del estudio Rotterdam, también valoraron que la presencia de segmentos con placa (puntaje 0 a 6) es un fuerte marcador de incidencia de ACV hemorrágico y de infarto cerebral [44]. Es así que la presencia de placa carotídea aun en pacientes neurológicamente asintomáticos, es un marcador de riesgo de ACV y fuente de tromboembolismo cerebral anterior [44]. Stork y colaboradores señalaron que el número total de placas carotídeas fue el parámetro relacionado más estrechamente con el pronóstico, y que la carga de placa aterosclerótica carotídea fue un fuerte predictor de mortalidad cardiovascular a 4 años. En contraste, el EIM no fue predictor de mortalidad cardiovascular ni de sus causas [45]. Spence y colaboradores estudiaron el área de todas las placas, en corte longitudinal, para identificar pacientes con riesgo aumentado de ACV, IAM o muerte vascular. El área de placa carotídea y su progresión identificó a los pacientes de alto riesgo [14]. También proponen la medición del volumen de placa como un marcador y predictor aún más fuerte que el área de placa [100].

En síntesis, un individuo con EIM combinado de todos los segmentos carotídeos menor de 0,86mm tiene un riesgo bajo de evento cardiovascular o cerebrovascular (menor del 4,6%) a los 6 años. Cuando el EIM combinado está aumentado entre 0,89mm y 1,49mm el riesgo es moderado (8,2-13,3%). Cuando el EIM es mayor de 1,49mm el riesgo es severo (24,54%) [25,27]. El EIM de la carótida común superior a 0,82mm fue marcador de riesgo de evento cerebrovascular [26] y si es mayor de 0,96mm se lo considera marcador de riesgo significativo de infarto de miocardio [27]. En presencia de placa no estenótica mayor de 2mm de espesor, el riesgo de desarrollar eventos a los 6 años fue del 18,4% y cuando las placas son estenóticas > 50% (velocidad sistólica pico > 1,20 m/seg) el riesgo de eventos a los 6 años fue del 42% [41].

EIM Y ENSAYOS CLINICO-TERAPEUTICOS

La disminución en la progresión o la regresión de la aterosclerosis se puede evaluar a través de los cambios en el EIM (0,01 a 0,03mm/año), los cuales se producen lentamente. Se ha demostrado disminución en la progresión o regresión de la aterosclerosis con tratamiento antihipertensivo, hormonal e hipolipemiante [19]. Los hipolipemiantes mostraron que la progresión del EIM carotídeo puede enlentecerse significativamente al compararla con placebo [63].

Los ensayos clínico-terapéuticos demostraron que es útil valorar el EIM combinado en quienes tuvieron eventos cardio o cerebrovasculares y en los revascularizados para tener información de la extensión aterosclerótica al momento del evento y valorar la probable regresión con el tratamiento realizando controles periódicos cada dos años.

El tratamiento hipolipemiante y su impacto en el EIM combinado fue evaluado en los estudios ACAPS [28], PLAC II [30] y ASAP [31].

El impacto de los hipolipemiantes en el EIM de la carótida común fue evaluado en los estudios CLAS [33], REGRESS [34], ARBITER [35] y LIPID [36].

El impacto de los hipolipemiantes en el EIM de la carótida común y en el EIM de la bifurcación fue evaluado en los estudios KAPS [39] y BCAPS [40] (Tabla 1).

TABLA 1
ENSAYOS CLINICO-TERAPEUTICOS

Estudios (referencias)	Tipo de EIM	Edad (años)	N° pacientes y tratamiento	Seguim. (años)	Resultados en el EIM	Resultados clínicos/angiográf.
ACAPS II ²⁸	EIMC	62	919 c/lovastatina 230 control	3	Disminución EIMC con tratamiento	Disminución de los ECV, ACV y mortalidad
PLAC II ³⁰	EIMC	60	151 c/pravastatina 76 control	3	Disminución EIMC Trat: 0,059 mm/año Control: 0,068 mm/año	Disminución de los ECV
ASAP ³¹	EIMC	60	160 c/atorv. 80 mg 165 c/simv. 40 mg	2	Disminución EIMC Trat: -0,03 Control: +0,03 mm	No registró eventos
CLAS ³³	EIM-CC	51	24 c/colestipol-niac. 22 control	4	Disminución EIM-CC Trat: -0,026 mm/año Placebo: 0,018 mm/año	Disminución de los ECV
REGRESS ³⁴	EIM-CC	56	128 c/pravastatina 127 control	2	Disminución EIM-CC con tratamiento	No registró eventos
ARBITER ³⁵	EIM-CC	60	79 c/atorv. 80 mg 82 c/prav. 40 mg	1	Disminución EIM-CC Atorvast: -0,034 mm Pravast: 0,025 mm	No demostró disminución de los ECV
LIPID ³⁶	EIM-CC	61	313 c/pravastatina 249 control	4	Disminución EIM-CC Trat: -0,014 mm/año Control: 0,048 mm	No registró eventos
KAPS ³⁹	a) EIM de CC y bifurcación b) EIMC	57	235 c/pravastatina 212 control	3	a) Trat: 0,010 mm No trat: 0,029 mm b) Trat: 0,028 mm No trat: 0,040 mm	Disminución de los ECV
BCAPS ⁴⁰	EIM de CC y bifurcación	62	199 placebo-placebo 199 metoprolol-placebo 198 fluvast.-placebo 197 metoprolol-fluvast.	3	Metop: -0,023 mm Fluvast.: - 0,009 mm EIM-CC: 0,013 mm EIM-CC: 0,089 mm	Disminución de los ECV c/metoprolol

EIM: espesor íntima-media. Seguim: seguimiento. EIMC: espesor íntima-media combinado de todos los segmentos carotídeos. EIM-CC: espesor íntima-media de carótida común. Trat: tratamiento. Atorv: atorvastatina. Simv: simvastatina. Niac: niacina. Prav: pravastatina. Fluvast: fluvastatina. ECV: eventos cardiovasculares. ACV: accidentes cerebrovasculares.

PRINCIPALES PARAMETROS CON VALOR PRONOSTICO EN LA PRACTICA CLINICA

Parámetros pronósticos al año y a los 6 años

El EIM de carótida común distal (EIM-CC) < 0,87mm tuvo una frecuencia de IAM o ACV del 0,92% anual y del 5,52% a los 6 años; cuando fue > 0,87mm la frecuencia fue del 1,64% anual y 9,84% a los 6 años; siendo > 0,97mm la frecuencia fue del 1,60% anual y 9,6% a los 6 años; si fue > 1,06mm la frecuencia fue del 2,38% anual y 14,28% a los 6 años; y si fue > 1,18mm la frecuencia fue del 3,65% anual y 21,9% a los 6 años [25].

El EIM combinado de todos los segmentos carotídeos (EIMC) < 0,88mm tuvo una frecuencia de IAM o ACV del 0,78% anual y 4,68% a los 6 años; al ser > 0,89mm la frecuencia fue del 1,36% anual y 8,16% a los 6 años; cuando

fue > 1,04mm la frecuencia fue del 1,84% anual y 11,04% a los 6 años; si fue > 1,23mm la frecuencia fue del 2,22% anual y 13,32% a los 6 años; y si fue > 1,49mm la frecuencia fue del 4,09% anual y 24,54% a los 6 años [25].

Valor pronóstico del EIM y placa carotídea a los 6 años

En el seguimiento a 6 años, en los individuos con EIM < 1mm no hubo eventos cardiovasculares. La incidencia de eventos cardiovasculares con EIM > 1mm fue del 5,5% a los 6 años; con placa > 2mm sin repercusión hemodinámica fue del 18,4% y con placa > 2mm con repercusión hemodinámica (vel. máx. > 1,2m/seg) fue del 42%. Belcaro y colaboradores señalan que cuando no se detecta patología carotídea el individuo es de muy bajo riesgo, y cuando la hay con presencia de placa > 2mm, el individuo tiene muy alto riesgo [41].

Placa carotídea y su valor pronóstico a los 5 y 8 años

De acuerdo con el número de segmentos comprometidos (0-6) por la presencia de placa ateromatosa, en arteria carótida común, bifurcación o carótida interna, del lado derecho e izquierdo, se estableció un puntaje de severidad de aterosclerosis: sin aterosclerosis (ningún segmento con placa), aterosclerosis leve (1 segmento con placa), aterosclerosis moderada (2 segmentos con placa) y aterosclerosis severa (3 o más segmentos con placa).

La incidencia de IAM a los 8 años fue: sin aterosclerosis <1%; con aterosclerosis leve 2%; con aterosclerosis moderada 4%; con aterosclerosis severa 8% [43].

En la población sin presencia de placas la incidencia de ACV hemorrágico fue del 2,4% y de infarto cerebral del 1,4%; con 1-2 segmentos con placa la incidencia fue del 3,76% y 2,05% respectivamente; con 3-4 segmentos con placa, fue del 4,8% y 2,3% respectivamente; y con 5-6 segmentos con placa, la incidencia fue del 9,4% y 4,7% respectivamente.

INDICACIONES Y UTILIDAD DEL EIMC

El ultrasonido modo B carotídeo de alta sensibilidad es un método de diagnóstico por imágenes seguro, no invasivo y relativamente poco costoso que permite conocer el grado de aterosclerosis subclínica.

El *Writing Group III* señaló que en personas asintomáticas de 45 años de edad o más un examen con medición del EIM puede proporcionar información adicional a la de los factores de riesgo tradicionales, destacando que en laboratorios entrenados el EIM carotídeo es un marcador de considerable utilidad para valorar el riesgo de enfermedad coronaria [101].

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular la severidad del EIM carotídeo es un predictor independiente de isquemia cerebral transitoria, ACV y eventos cardiovasculares como el IAM.

Los ensayos clínico-terapéuticos demostraron que es útil valorar el EIM combinado en quienes tuvieron eventos cardiovasculares o accidentes cerebrovasculares así como en los pacientes revascularizados, para tener información de la extensión de la enfermedad aterosclerótica al momento del evento y valorar la probable regresión con el tratamiento en controles periódicos cada dos años.

CONCLUSION

La evaluación de la aterosclerosis carotídea por ultrasonido de alta definición es una herramienta útil para el diagnóstico precoz de la aterosclerosis subclínica, de la enfermedad arterial coronaria y de la enfermedad vascular cerebral.

La valoración del EIMC combinado de 12 segmentos junto a la presencia de placa es la metodología que proporciona mayor información. Ambas tienen correlación significativa con los factores de riesgo cardiovascular clásicos y con los nuevos o emergentes. También pueden proporcionar información sobre la prevalencia y extensión de la enfermedad aterosclerótica a nivel coronario, cerebrovascular o vascular periférico. Es marcador pronóstico de eventos cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares en pacientes asintomáticos, sin eventos previos. En los pacientes con enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular cerebral y revascularizados, nos permite conocer la

extensión de la enfermedad aterosclerótica (EIMC y placa) al momento del evento o intervención, y valorar la probable regresión con el tratamiento. Junto con el estudio de función endotelial, con el que constituye una unidad, permite realizar una evaluación diagnóstica y pronóstica de la enfermedad aterosclerótica así como valorar la intervención terapéutica.

En el estudio carotídeo por US de alta sensibilidad aportan información pronóstica el espesor de las paredes cercana y lejana de cada segmento carotídeo (arteria carótida común, bifurcación carotídea y arteria carótida interna, derechas e izquierdas), el EIM promedio de la carótida común y el EIM carotídeo combinado [27,28,49,51]. También se debe valorar la presencia de placa y detallar los segmentos con placa [49]. Riley fundamenta los beneficios de la utilización del EIM combinado de 12 segmentos en el estudio de Rotterdam [102].

La medición del EIMC se puede realizar en una etapa inicial con mediciones manuales por calibradores y posteriormente utilizar mediciones semiautomáticas o automáticas con *software* específico. Baldassarre y colaboradores describen una metodología para medir de modo manual con calibradores el EIMC de 12 segmentos en la práctica diaria sin *software* específico, con una muy buena correlación con los factores de riesgo [96].

Su implementación plantea un desafío para los servicios de ultrasonido cardíaco y vascular. Muchas ventajas invitan a aceptarlo.

SUMMARY

THE CAROTID ARTERY INTIMA-MEDIA THICKNESS AS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF CARDIOVASCULAR RISK

Atherosclerosis is a generalized disease of the arterial wall, which may progress or regress depending on several factors. This dynamic process is characterized by arterial wall remodeling that may go unnoticed for a life time, but may also present as acute vascular disease and become clinically manifest. B-mode ultrasound is a safe, noninvasive, and relatively inexpensive means of assessing subclinical atherosclerosis.

The carotid artery intima-media thickness (IMT) has been shown association with cardiovascular risk factors, prevalence of cardiovascular disease, and also to be an independent predictor of cardiovascular disease and stroke. Large observational studies and atherosclerosis regression trials of lipid-modifying pharmacotherapy have established that IMT is a valid surrogate marker for the progression or regression of atherosclerotic disease. At present, carotid ultrasound protocols differ considerably across studies. Common carotid artery IMT is nearly as predictive as someone of the risk factors combined. However there is a very strong anatomical and pathological rationale for attempting to measure combined carotid IMT in the all three anatomical sites: common carotid, carotid bulb (or bifurcation) and the internal carotid artery. The combined measure of IMT was the variable most strongly associated with the risk of cardiovascular events and may be the best way to evaluate the efficacy of pharmacological and nonpharmacological interventions.

IMT measurements can accurately describe the process of arterial wall changes due to atherosclerosis as a continuous "in vivo" variable and can also provide information on apparently healthy and at-risk populations. In addition, IMT measurements can provide data on the efficacy of lipid-modifying medications. It may therefore be concluded that IMT measurements are a validated surrogate end point for atherosclerosis and vascular disease risk.

Bibliografía

1. Reddy KS, Yusuf S: Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998; 97: 596-601.
2. Husten L: Global epidemic of cardiovascular disease predicted. *Lancet* 1998; 352: 15-30.
3. Barth JD: An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol* 2002; 89 (Suppl): 32B-39B.
4. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D y col: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.

5. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH y col: Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. A statement for healthcare professionals from The American Heart Association's Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1998; 97: 1876–1887.
6. Eckel RH: Obesity in heart disease. A statement for healthcare professionals from The Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1997; 96: 3248–3250.
7. Fletcher GF, Balady G, Blair SN y col: Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all americans. A statement for health professionals by The Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; 94: 857–862.
8. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA y col: Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990; 120: 963–969.
9. Grundy SM: Primary prevention of coronary heart disease: integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1999; 100: 988-998.
10. Hopkins PN, Williams RR: A survey of 246 suggested coronary risk factors. *Atherosclerosis* 1981; 40: 1–52.
11. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP y col: Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262–1275.
12. Geroulakos G, O'Gorman D, Nicolaides A y col: Carotid intima-media thickness: correlation with the British Regional Heart Study risk score. *J Intern Med* 1994; 235: 431-433.
13. Family Heart Study Group: British Family Heart Study: its design and method, and prevalence of cardiovascular risk factors. *Br J Gen Pract* 1994; 44: 62-67.
14. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M y col: Carotid plaque area; a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke* 2002; 33: 2916-2922.
15. Barth JD: Which tools are in your cardiac workshop? Carotid ultrasound, endothelial function, and magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2001; 87(Suppl): 8A–14A.
16. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A y col: Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 (Suppl III): III-33–III-38.
17. Mancini J, M Dahlof B, Diez J: Surrogate markers for cardiovascular structural markers. *Circulation* 2004; 109 (Suppl IV): IV-22–IV-30.
18. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A: Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168-175.
19. Bots ML, Evans G, Riley W y col: Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke* 2003; 34: 2985-2994.
20. Simon A, Garipey J, Chironi G y col: Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 159-169.
21. Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson H y col: Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Stroke* 1997; 28: 1189-1194.
22. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR y col: Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483–494.
23. Burke GL, Evans GW, Riley WA y col: Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 1995; 26: 386-391.
24. O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK Jr y col: Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1991; 22: 1155-1163.
25. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA y col: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 14–22.
26. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ y col: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-1437.
27. Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE y col: Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2002; 23: 934–40.
28. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB y col for the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group: Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90: 1679–1687.
29. Espeland MA, Tang R, Terry JG y col: Associations of risk factors with segment-specific intimal-medial thickness of the extracranial carotid artery. *Stroke* 1999; 30: 1047-1055.

30. Crouse JR III, Byington RP, Bond MG y col: Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; 75: 455–459.
31. Smilde TJ, Wissen SV, Wollersheim H y col: Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomized double blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577–581.
32. Adams MR, Nakagomi A, Keech A y col: Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 2127–2134.
33. Blankenhorn DH, Seltzer RH, Crawford DW y col: Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on carotid atherosclerosis: two and four year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 1993; 88: 20–28.
34. de Groot E, Jukema JW, Montauban van Swijndregt AD y col: B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary angiographic findings: a report of The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1561–1567.
35. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ y col: ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055–2060.
36. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G y col, for the LIPID Trial Research Group: Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. *Circulation* 1998; 97: 1784–1790.
37. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P y col: Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30: 841–850.
38. Salonen R, Salonen JT: Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: A population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81: 33–40.
39. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E y col: Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): a population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92: 1758–1764.
40. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L y col: Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103: 1721–1726.
41. Belcaro G, Nicolaides AN, Laurora G y col: Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 851–856.
42. Salonen JT, Salonen R: Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245–1249.
43. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A y col: Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 2004; 109: 1089–1094.
44. Hollander M, Bots ML, Iglesias del Sol A y col: Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly. The Rotterdam Study. *Circulation* 2002; 105: 2872–2877.
45. Stork S, van den Beld AW, von Schacky C y col: Carotid artery, plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men. *Circulation* 2004; 110: 344–348.
46. Aminbakhsh A, Frohlich J, Mancini GB: Detection of early atherosclerosis with B mode carotid ultrasonography: assessment of a new quantitative approach. *Clin Invest Med* 1999; 22: 265–274.
47. Mack WJ, Selzer RH, Hodis HN y col: One-year reduction and longitudinal analysis of carotid intima-media thickness associated with colestipol/niacin therapy. *Stroke* 1993; 24: 1779–1783.
48. Tang R, Hennig M, Thomasson B y col: Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2000; 18: 197–201.
49. Pitt B, Byington RP, Furberg CD y col, for the PREVENT Investigators: Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–1510.
50. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA y col: Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939–953.
51. Bots ML, Evans G, Riley W y col: The Osteoporosis Prevention and Arterial Effects of Tibolone (OPAL) Study: study design and baseline characteristics. *Control Clin Trials* 2001; 22: 85S.
52. Davis PH, Dawson JD, Riley WA y col: Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age. The Muscatine study. *Circulation* 2001; 104: 2815–2819.

53. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J y col: Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized trial. *Stroke* 2002; 33: 572–577.
54. O'Leary DH, Polak JF y col: Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90 (Suppl): 18L–21L.
55. Veller MG, Fisher CM, Nicolaides AN: Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects. *J Vasc Surg* 1993; 17: 719-725.
56. Howard G, Sharrett AR, Heiss G y col, for the ARIC Investigators: Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993; 24: 1297–1304.
57. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL y col: Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med* 1989; 86: 33-36.
58. Furberg CD, Byington RP, Craven TE: Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *J Intern Med* 1994; 236: 575-580.
59. Berglund GL: Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis: introduction. *J Intern Med* 1994; 236: 551-553.
60. Kanters SDJM, Algra A, van Leeuwen MS y col: Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements. *Stroke* 1997; 28: 665-671.
61. Bots ML: Wall thickness of the carotid artery as an indicator of generalized atherosclerosis (doctoral thesis). Rotterdam, Netherlands: Erasmus University; 1993.
62. Salonen JT, Salonen R: Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (Suppl II): II-56–II-65.
63. Foerch C, Buehler A, von Kegler S y col: Intima-media thickness side differences are limited to the common carotid artery. *Hypertension* 2003; 42: e17.
64. Schmidt-Trucksäss A, Grathwohl D, Schmid A y col: Structural, functional, and hemodynamic changes of the common carotid artery with age in male subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1091-1097.
65. Kuller L, Fisher L, McClelland R y col: Differences in prevalence of and risk factors for subclinical vascular disease among black and white participants in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 2: 283-293.
66. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal Ray y col, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? *Stroke* 1996; 27: 224-231.
67. Gariépy J, Salomon J, Denarié N y col: Sex and topographic differences in association between large-artery wall thickness and coronary risk profile in a French working cohort. The AXA Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 584-590.
68. Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA y col: Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Hypertension* 1999; 34: 51-56.
69. Poli A, Tremoli E, Colombo A y col: Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis* 1988; 3: 253-261.
70. Gariépy J, Simon A, Massonneau M y col: Wall thickening of carotid and femoral arteries in male subjects with isolated hypercholesterolemia. *PCVME TRA Group. Prevention Cardio-Vasculaire en Medecine du Travail. Atherosclerosis* 1995; 2:141-151.
71. Bonithon-Kopp C, Touboul P-J, Berr C y col: Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 310-316.
72. Hodis HN, Mack WJ, LaBree Ly col: Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy. A randomized, controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 548-556.
73. Raitakari OT, Adams MR, Celermajer DS: Effect of Lp(a) on the early functional and structural changes of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 990-995.
74. Stensland-Bugge E, Bønaa KH, Joakimsen O y col: Sex differences in the relationship of risk factors to subclinical carotid atherosclerosis measured 15 years later. The Trømsø Study. *Stroke* 2000; 31: 574-581.
75. El-Barghouti N, Elkeles R, Nicolaides A y col: The ultrasonic evaluation of the carotid intima-media thickness and its relation to risk factors of atherosclerosis in normal and diabetic population. *Int Angiol* 1997; 16: 50-54.
76. Taniwaki H, Kawagishi T, Emoto M y col: Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse-wave velocity in patients with type 2 diabetes. Vessel wall properties in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1851-1857.
77. Salonen R, Salonen JT: Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med* 1991; 229: 225–231.
78. Stensland-Bugge E, Bønaa KH, Joakimsen O y col: Sex differences in the relationship of risk factors to subclinical carotid atherosclerosis measured 15 years later. The Trømsø Study. *Stroke* 2000; 31: 574-581.

79. Fletcher GF, Balady G, Blair SN y col: Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; 94: 857–862.
80. US Department of Health and Human Services: Physical activity and health: A report of the Surgeon General. Atlanta, Ga: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Disease Prevention and Health Promotion; 1996.
81. Ferrieres J, Elias A, Ruidavets JB y col: Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factors in a low-risk population. *Hypertension* 1999; 17: 743–748.
82. Olsen MH, Fossum E, Hjerkin E y col: Relative influence of insulin resistance versus blood pressure on vascular changes in long-standing hypertension. ICARUS, a LIFE sub study. *J Hypertens* 2000; 18: 75–81.
83. Espeland MA, Hoen H, Byington R y col: Spatial distribution of carotid intimal-medial thickness as measured by B-mode ultrasonography. *Stroke* 1994; 25: 1812–1819.
84. Boquist S, Ruotolo G, Tang R y col: Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins, and common carotid intima-media thickness in healthy, middle-aged men. *Circulation* 1999; 100: 723–728.
85. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkanen L y col: Proinsulin and insulin concentrations in relation to carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1998; 29: 1498–1503.
86. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S y col: Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Stroke* 1994; 25: 66–73.
87. Bonora E, Kiechl S, Oberhollenzer F y col: Impaired glucose tolerance, type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: Prospective results from the Bruneck study. *Diabetologia* 2000; 43: 156–164.
88. Matthews KA, Owens JF, Kuller LH y col: Stress-induced pulse pressure change predicts women's carotid atherosclerosis. *Stroke* 1998; 29: 1525–1530.
89. Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS y col: Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The Normative Aging Study. *Circulation* 1994; 90: 2225–2229.
90. Paterniti S, Zureik M, Ducimetière P y col: Sustained anxiety and 4-year progression of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 136–141.
91. Anda R, Williamson D, Jones D y col: Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology* 1993; 4: 285–294.
92. Rosvall M, Östergren P-O, Hedblad B y col: Work-related psychosocial factors and carotid atherosclerosis. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 1169–1178.
93. Willinek WA, Ludwig M, Lennarz M y col: High-normal serum homocysteine concentrations are associated with an increased risk of early atherosclerotic carotid artery wall lesions in healthy subjects. *J Hypertens* 2000; 18: 425–430.
94. Voutilainen S, Alfthan G, Nyssönen K y col: Association between elevated plasma total homocysteine and increased common carotid artery wall thickness. *Ann Med* 1998; 30: 300–306.
95. Wang TJ, Nam B-H, Wilson PWF y col: Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1662–1667.
96. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A y col: Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000; 31: 2426–2430.
97. Chain S, Feldman G, Mendez Uriburu F: Correlación de los parámetros ateroscleróticos precoces por ultrasonido con presencia de enfermedad coronaria y vascular. *Rev Fed Arg Cardiol* 2003; 33 (Suppl I): 30.
98. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA y col: Evaluation of the association between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case-control study. *Circulation* 1990; 82: 1230–1242.
99. Chan SY, Mancini GBJ, Kuramoto L y col: The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1037–1043.
100. Spence JD: Ultrasound measurement of carotid plaque as a surrogate outcome for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 89 (Suppl): 10B–16B.
101. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP y col: Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention. Noninvasive tests of atherosclerotic burden. Writing Group III. *Circulation* 2000; 101: e16–e22.
102. Riley WA: Carotid intima-media thickness: risk assessment and scanning protocol. *Eur Heart J* 2002; 23: 916–918.