¿Cuál es el riesgo cardiovascular del adulto asintomático?

Tomás Romero.

Recibido el 10 de mayo 2012 / Aceptado el 2 de julio 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 134 - 141

Introducción:

Esta pregunta, que desde sus comienzos (1947, 1948) fue central en los estudios de los Siete Países y Framingham^{1,2}, implica, además de un gran interés epidemiológico, la búsqueda de una respuesta a un problema no resuelto en la prevención cardiovascular: La enfermedad coronaria determina aproximadamente el 80% de los casos de muerte súbita en adultos y en la mayoría de ellos es su primera y última

manifestación clínica³..

Los “factores de riesgo” cardiovascular, identificados progresivamente a partir de esos estudios y que permitieron desarrollar el concepto de que los cambios en el estilo de vida son primordiales en el control del riesgo cardiovascular, se han organizado en tablas predictivas de un evento coronario intentando no sólo responder a esa interrogante, sino promover estrategias terapéuticas de prevención primaria y secundaria.

Clasificación del Riesgo: Aportes y Limitaciones.

Las estimaciones originales del riesgo cardiovascular en el estudio Framingham (una cohorte en sus comienzos casi exclusivamente blanca y de origen anglo-sajón) han sido adaptadas con posterioridad en diferentes regiones del mundo, a grupos raciales-étnicos diferentes y en relación al género, con la introducción de variantes reflejando esas diferencias pero esencialmente usando los mismos conceptos o agregando otros factores de riesgo (Sociedad Europea de Cardiología- SCORE, REGICOR, ACRS, score de Reynolds, entre otras)^{4,5,6,7,8,9}

El riesgo de sufrir un evento coronario al cabo de 10 años basado en las escalas Framingham y revisadas el año 2004 por el Tercer Panel de Tratamiento de Adultos (ATP-III), fue clasificado en cuatro categorías: riesgo bajo, intermedio, intermedio alto y alto (<5%, 6-10%, 11-20%, >20%, respectivamente). Aunque estos niveles de riesgo son estimaciones aproximadas, con un grado de precisión predictiva no mayor de 75%, el seguimiento de la cohorte Framingham por más de 60 años, y posteriormente de otras, ha validado su uso generalizado en la práctica médica^{5,7,8,9,10}. La gran virtud del uso de las Tablas Framingham, y de sus modifi-

Correspondencia:

Tomás Romero.
Clinical Professor School of Medicine
University of California
San Diego USA
Email: tromero560@aol.com

caciones posteriores es que están basadas en factores de riesgo de detección fácil y de bajo costo permitiendo un enfoque práctico de la estrategia terapéutica.

Sin embargo, críticas han surgido a la predicción del riesgo a 10 años en circunstancias que el riesgo de un evento cardiovascular se magnifica a más largo plazo (riesgo de por vida, "lifetime risk"). En un individuo de 55 años clasificado como de riesgo bajo a 10 años (<5%, cuando presenta un factor de riesgo convencional aislado, como por ejemplo, presión arterial de 145/85 mm/Hg), el riesgo a los 85 años, ajustado por todos los factores competitivos no cardiovasculares es >20%, sin el agregado de nuevos factores de riesgo, salvo el aumento de la edad¹¹.

En el uso de estas clasificaciones del riesgo hay varios aspectos a considerar.

1) El primero es decidir quienes deben ser tratados.

Si bien existen suficientes evidencias de que en los pacientes con eventos coronarios previos, o riesgo equivalente alto (2 o más factores de riesgo, presencia de diabetes mellitus, enfermedad vascular encefálica o periférica, insuficiencia renal) el manejo agresivo de los factores de riesgo tradicionales es beneficioso y costo-efectivo, no es claro en qué medida lo es a nivel poblacional de individuos asintomáticos en las categorías de riesgo bajo o intermedio bajo (5,6,8,9,10). La interrogante de si en realidad es el riesgo de por vida ("lifetime risk") el criterio que debiera primar en esta decisión no está aún resuelta¹¹. Aun más, el riesgo residual de un evento cardiovascular en aquellos sometidos a tratamientos de los factores de riesgo, que en las mejores series permanece en el rango de un 55 a 60%^{12,13} no solo plantea la necesidad de ampliar las opciones terapéuticas sino que también de identificar mejor el riesgo con métodos auxiliares. Esta decisión que el médico debe tomar en la evaluación de cada individuo en la práctica diaria deberá basarse a menudo en evidencias todavía no suficientemente consolidadas.

2) En segundo lugar, aunque la proporción de eventos coronarios es mayor en los individuos clasificados como de alto riesgo que en los de riesgo menor, estos ocurren en mayor número (aunque en una menor proporción que en los de alto riesgo) en la más amplia población de individuos con riesgo bajo o intermedio³.

3) Por lo tanto cabe preguntarse: ¿qué métodos adicionales a las tablas basadas en los factores de riesgo tradicionales pueden mejorar la predicción del riesgo y ayudar en la decisión de iniciar tratamientos en los individuos clasificados como de riesgo intermedio o

bajo?

Reclasificación del Riesgo.

Intentos de "reclasificar" el riesgo tradicional con el aporte de nuevas técnicas (no invasivas) de detección ("screening") han adquirido especial interés en los últimos 10 años. Estas técnicas en general, incluyen el uso de biomarcadores (en especial marcadores inflamatorios), genéticos, de imágenes, y técnicas de evaluación de la función endotelial y vascular periférica. Su propósito es ponderar la carga inflamatoria-arteriosclerótica subclínica del sistema vascular.

En esta revisión nos referiremos brevemente a los marcadores inflamatorios y genéticos, para discutir más en detalle la contribución de las técnicas de imágenes, y de la función endotelial y vascular periférica.

Marcadores inflamatorios.

El estudio Júpiter¹⁴ que incluyó a 17.802 individuos asintomáticos con un colesterol LDL normal (<130 mg/ml), demostró que la proteína C-reactiva ultra sensible (hs-CRP) tiene un poder predictivo independiente de eventos cardiovasculares. En individuos con un nivel de hs-CRP alto (>2 mg/L) el riesgo de infarto no fatal, accidente vascular cerebral y mortalidad aumentaba, y la reducción de la hs-CRP con rosuvastatina reducía ese riesgo en 47%, efecto que era aun mayor si se consideraba su efecto en reducir el colesterol LDL. Aunque el diseño del estudio Júpiter ha sido criticado por algunos (los pacientes fueron randomizados en base al valor del colesterol LDL y no al valor del biomarcador, el hs-CRP),¹⁵ este poder predictivo ha sido comprobado con estudios adicionales y hoy en día se ha incorporado al score de Reynolds, de uso habitual en muchos centros. Sin embargo, la reclasificación lograda usando el hs-CRP no ha sido muy alentadora. Para citar solo algunos estudios, en el estudio ARIC (Riesgo de Aterosclerosis en la Comunidad) que incluyó 13.145 individuos asintomáticos seguidos por 15.1 años, los autores compararon el área bajo la curva ROC del riesgo de eventos coronarios basado en un score similar al Framingham (score ACRS), con el área calculada agregando los valores del hs-CRP, sin que ocurrieran cambios significativos (valor cercano a 0.8 en ambos)¹⁰. En el WHS (Women Health Study) el agregado de la hs-CRP permitió reclasificar al 16% de las mujeres con riesgo intermedio a un nivel de riesgo menor y solo un 4% subieron a un riesgo alto, único cambio que con mayor probabilidad influiría en un manejo terapéutico diferente en aquellas que no estaban aún bajo tratamiento.¹³

Otros biomarcadores circulantes continúan siendo

propuestos e investigados pero no han encontrado aún un lugar permanente en las tablas predictivas de uso clínico (interleukinas 6, 10 y 18, liganda soluble CD40, P- y E-selectina, NT-proBNP, fibrinogen, cistatina C, Lp-PLA2, MR-proADM, MR-proANP) ¹⁵.

Marcadores genéticos.

Aquí nos limitaremos a citar un comentario de una reciente extensa revisión sobre el tema: “El sorprendente número de nuevos locus genéticos asociados a los factores de riesgo cardiovascular, expresiones subclínicas y mórbidas han aportado una aproximación a las posibles vías causales de la enfermedad. Sin embargo, la aplicación de estos hallazgos en la actualidad a la predicción, prevención y tratamiento de la enfermedad es prematura y necesita una importante cantidad de investigación adicional”. ¹⁶

Marcadores de Imágenes.

Nos referiremos en más detalle solo a dos técnicas no invasivas de marcadores de imágenes que se utilizan con mayor frecuencia en la actualidad. Estas son el Score de Calcio Coronario y el grosor de la capa Intima-Media Carotídea (GIM). A diferencia de los biomarcadores inflamatorios y genéticos, que pueden estar simplemente prediciendo un proceso arteriosclerótico aún no establecido, estas técnicas de imagen pesquisan evidencias ya existentes de este proceso, pero sin aportar información acerca de características relacionadas a la vulnerabilidad de la placa ateromatosa (grosor de la capa fibrosa, carga lipídico, lumen pequeño, etc) que hoy son investigados por otras técnicas de uso más limitado (MRI, Angiografía CT Coronaria).

Score de Calcio Coronario.

Este se obtiene a través de técnicas de Tomografía Computarizada (TC). EBCT ha sido empleada en la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha. Utiliza un haz de electrones movilizadas mediante un campo magnético hacia anillos de tungsteno distribuidos alrededor del tórax, generando rayos X. Esta técnica permite adquirir un gran número de imágenes en un período relativamente corto. Sus resultados comparados con una técnica diferente y más reciente que utiliza rotación mecánica del tubo de rayos X (TC con Detectores Múltiples, MDCT) son muy similares y reproducibles ^{17,18}. El empleo de estas técnicas es relativamente independiente de la habilidad del operador aunque expone a radiación ionizante. Agatston correlacionó los hallazgos de depósitos de calcio por TC con mediciones del volumen de las placas de ateroma coronario en material de autopsia proponiendo un score que es el que se usa en la actualidad ¹⁹. Estudios adicionales de autopsias han mostrado que el volumen total de placas

de ateroma coronario tiene una relación de 5:1 con el volumen de placas calcificadas ²⁰. Esto implica que hay un número importante de placas de ateroma coronario que no son detectadas por la TC. No sorprende por lo tanto la gran cantidad de estudios que demuestran que un score elevado de calcio coronario se correlaciona con un mayor número de eventos coronarios, y en contraste, que la ausencia de calcio detectable (score 0) implica pocas probabilidades de que ocurran. Algunos autores han encontrado que un score sobre 0 y menor de 100 duplica el riesgo y sobre 100 lo cuadruplica ²¹. De acuerdo a otros, el score de calcio coronario no solo se correlaciona con el número y severidad de los factores de riesgo convencionales, sino que además es un marcador independiente del riesgo ^{22,23,24,25,26}. Sin embargo, la ausencia de calcio coronario demostrable (score 0) no descarta la presencia de placas de ateroma obstructivas, como lo han señalado el estudio CONFIRM, que incluyó 10.037 pacientes sintomáticos ²⁷ y el estudio MESA (Estudio Multiétnico de la Arteriosclerosis), en el que el 18% de pacientes con obstrucciones coronarias > de 50% presentaron un score de calcio 0 ²⁸.

¿En qué medida el score de calcio coronario permite reclasificar el riesgo basado en los factores tradicionales?

Quizás la más sólida evidencia proviene del estudio MESA, que incluyó a 6.698 individuos asintomáticos seguidos por un promedio de 3.8 años y en los que el riesgo intermedio según las tablas de Framingham fue reclasificado en el 54% de los individuos, y el 16% a un riesgo alto. En este mismo estudio, el riesgo de un evento coronario aumentó de 0.77 a 0.81 (usando el área debajo de la curva ROC) agregando el score de calcio coronario al riesgo basado en el score Framingham ²⁸. No hubo diferencias entre los diferentes grupos étnicos incluidos en el estudio (Blancos, Hispanos, Negros, Asiáticos). Hallazgos similares fueron comunicados por el estudio Rotterdam ²⁵.

¿Qué criterio debe guiar el uso del score de calcio coronario en el “screening” del individuo asintomático?

En individuos clasificados como de bajo riesgo de acuerdo a la revisión 2004 del ATP III la presencia de calcio coronario aumenta el riesgo de un evento coronario futuro, pero todavía éste sigue siendo muy bajo, menor de 7%, incluso en aquellos con alto score (>300) (Fig 1) ²¹. Por el contrario, en individuos con alto riesgo convencional Framingham (ATP-III > 20) el score de calcio coronario no parece alterar significativamente la predicción de un evento. Por lo tanto, considerando el manejo terapéutico el score de calcio coronario no

contribuye suficientemente al aporte del riesgo ATP-III en individuos de bajo o alto riesgo^{18,29}. Un grupo en el que esta técnica pudiera contribuir en el manejo clínico es en el de riesgo intermedio: un score de calcio < 300 los desplazaría a un nivel de riesgo bajo, y por el contrario un score > 300 sugiere un riesgo mayor y por lo tanto un manejo más agresivo de los factores de riesgo (Fig 1). En las mujeres, que tienden a tener una clasificación del riesgo mas atenuado de acuerdo a las tablas de Framingham (ATP-III), un score de calcio elevado podría ser aun más efectivo en identificar el verdadero riesgo que presentan³⁰.

El score de Ca++ coronario alto (>300) no cambia significativamente el riesgo de eventos coronarios (infarto fatal o no fatal) a 7 años en aquellos con un riesgo Framingham bajo+ intermedio-bajo (0-15 %) o alto (>20%) pero si modifica claramente el riesgo de aquellos con un riesgo intermedio-alto (16-20%).

Adaptada de Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. JAMA 2004;291:210-5.

Grosor de la capa Intima-Media Carotídea

El fundamento de medir mediante técnicas de ultrasonido el grosor de la capa íntima-media carotídea como indicador del riesgo cardiovascular, en especial coronario y vascular encefálico, es que la arteriosclerosis es un proceso difuso y afecta en mayor o menor grado todo el árbol arterial. Sin embargo, su distribución cuantitativa es muy diferente según el territorio vascular. Por ejemplo, es casi inexistente en las arterias braquiales y un estudio en material de autopsia ha encontrado una distribución en proporción de 5:1 entre los troncos carotídeos comunes y arterias coronarias, y de 3:1 entre los troncos carotídeos comunes y las arterias femorales³¹.

Los segmentos carotídeos habitualmente interrogados son la carótida común y la carótida interna proximal. La presencia de placa en los segmentos explorados es de mayor importancia predictiva y, generalmente, se define cuando el grosor íntima-media (GIM) de un determinado segmento es >1.5 mm. Es una técnica de relativo bajo costo, pero con alta dependencia de la habilidad del operador.

En varios estudios se ha encontrado una correlación positiva (aunque débil, coeficientes entre 0.3 y 0.4) entre el GIM y la cuantía de la enfermedad coronaria³². Otros estudios han comunicado una correlación significativa entre la severidad de la enfermedad coronaria evaluada por cintigrafía nuclear³³ o medición de la reserva de flujo coronario³⁴ y la cuantía del GIM.

En un estudio reciente del grupo Framingham que incluyó 2.965 de los descendientes de la cohorte original seguidos por un promedio de 7.2 años, 296 participantes tuvieron un evento cardiovascular (infarto fatal o no, angina, accidente vascular encefálico, insuficiencia arterial periférica, insuficiencia cardíaca). La predicción de estos eventos de acuerdo al score Framingham usando el área debajo de la curva ROC fue de 0.748. La predicción del riesgo agregando el GIM del tronco carotídeo no modificó el valor del área debajo de la curva ROC del score Framingham, pero el GIM de la carótida interna y mas claramente la presencia de placa, elevaron el valor del área a 0.762. Sin embargo, la reclasificación del riesgo usando el índice neto de reclasificación (que calcula el ajuste global del riesgo considerando tanto los cambios hacia arriba como hacia abajo del riesgo) de todos los casos ocurrió solo en el 7.3%³⁵. En el estudio ARIC, ya mencionado anteriormente, se analizó el cambio del área bajo la curva ROC del riesgo de eventos coronarios de acuerdo a una variante del score Framingham (ACRS) con el agregado del GIM medido en tres segmentos en ambas carótidas más la presencia de placa. El área para el score ACRS aislado fue 0.742 y 0.755 en el grupo total estudiado agregando las mediciones del GIM y presencia de placa. Un total de 23% individuos fueron reclasificados de esta manera con un índice neto de reclasificación de 9.9%.⁹

En la actualidad el uso más frecuente del GIM es como herramienta de investigación clínica (por ejemplo, efecto de fármacos en la regresión de placas de aterosclerosis) y menos como técnica de evaluación del riesgo cardiovascular de individuos asintomáticos.

Técnicas de evaluación de la Función endotelial

El endotelio vascular cumple funciones múltiples en la homeostasis de la circulación, y su disfunción crea condiciones favorables al desarrollo al proceso de

aterotrombosis (expresión de moléculas de adhesión, liberación de citocinas que atraen monocitos y otros factores ligados al proceso inflamatorio endovascular, y compromiso de la capacidad vasodilatadora por la inactivación del óxido nítrico, NO). Es precisamente la reducción de la función vasodilatadora un indicador sensible y temprano de la disfunción endotelial y puede ser explorada mediante ultrasonido de la arteria braquial³⁶

La técnica habitual consiste en medir empleando un transductor de ultrasonido de alta resolución (10 MHz) el diámetro endovascular de la arteria braquial (UB) antes y después de un período de oclusión de 5 minutos con un brazalete de presión colocado por encima del pliegue antecubital inflado sobre el valor de la presión sistólica. Esta técnica, aunque de bajo costo, es altamente operador dependiente. La respuesta vasodilatadora de flujo (hiperhémica) al liberar la presión del brazalete es un indicador de la integridad de la función endotelial. Una técnica nuclear alternativa usando Technetium Tc-99 e imágenes de la arteria braquial capturadas con SPECT post-oclusión y en reposo ha sido también utilizada^{36,37,38}.

Un estudio que incluyó 94 individuos (43 mujeres) sin historia de enfermedad coronaria previa referidos a un test de esfuerzo con estudio nuclear de perfusión miocárdica investigó la relación entre la cuantía de la vasodilatación medida por UB y la presencia de enfermedad coronaria (test de esfuerzo con perfusión nuclear positiva para infarto o isquemia). Una respuesta dilatadora superior al 10% del diámetro basal fue altamente predictiva de ausencia de enfermedad coronaria y si era inferior al 10%, predictiva de enfermedad. Las posibilidades de presentar enfermedad coronaria aumentaban (OR 1.32) con cada unidad porcentual de reducción de la vasodilatación. La capacidad predictiva de la respuesta vasodilatadora fue, además, confirmada con un valor del área bajo la curva ROC de 0.75³⁸.

Otro estudio que incluyó a 2.792 individuos entre 72 y 97 años, la mayoría sin manifestaciones clínicas de arteriosclerosis, seguidos en el Estudio de Salud Cardiovascular (Cardiovascular Health Study) por 5 años y en los que se midió al comienzo del seguimiento la respuesta vasodilatadora mostró un valor predictivo modesto de eventos cardiovasculares usando el área debajo de la curva ROC agregando solo un 1% al modelo convencional de factores de riesgo³⁹.

Técnicas de evaluación de la Circulación Periférica

La presencia de enfermedad vascular periférica con frecuencia no es reconocida, probablemente, porque menos del 20% de los pacientes presentan síntomas

típicos de claudicación intermitente. Su diagnóstico es importante ya que se asocia a un riesgo muy alto (alrededor del 5-7% por año) de infarto del miocardio, accidente vascular encefálico o muerte por causa cardiovascular^{40,41}.

Nos referiremos a dos técnicas que en la actualidad se utilizan en la pesquisa de la enfermedad vascular periférica.

Índice Tobillo-Braquial

Se obtiene inflando brazaletes de presión colocados en ambas extremidades superiores e inferiores (en el antebrazo sobre el pliegue del codo y en la pierna por debajo de la rodilla) inflándolos por encima de la presión sistólica y registrando la primera lectura de presión obtenida al desinflar el brazalete (idealmente usando un sensor doppler sobre las arterias radial, dorsal pedia y tibial posterior, descartando el valor más bajo en estas dos últimas). El índice tobillo-braquial (ITB) se obtiene dividiendo la presión registrada en la arteria dorsal pedia o tibial posterior por la de la arteria radial. Un valor < 0.95 es indicativo de enfermedad vascular periférica^{40,41}. Un problema importante con el uso de esta técnica es la variabilidad de las mediciones entre diferentes observadores y centros lo que ha llevado a sugerir métodos automáticos de medición.⁴²

Un meta-análisis que incluyó 48.294 individuos (51.7% hombres) no seleccionados de la población general seguidos por 10 años mostró una mortalidad en los hombres de 18.7% cuando el ITB era bajo (<0.95) y de 4.4% cuando era normal. En las mujeres la mortalidad fue menor en ambos grupos (12.6 y 4.1%, respectivamente). El riesgo de mortalidad fue 4 veces mayor cuando el ITB era < de 0.95 (OR 4.2). Cuando se ajustó por el score de Framingham, el riesgo se mantuvo elevado (OR 2.9 en los hombres y 3.0 en las mujeres). Se determinó que un ITB inferior a 0.95 se asociaba al doble de mortalidad cardiovascular y de infarto del miocardio de lo que correspondería si solo se consideraba el score de Framingham. La inclusión del ITB en la estratificación del riesgo cardiovascular de acuerdo a los autores resultaría en una reclasificación del riesgo Framingham (ATP-III) en el 19% de los hombres y 36% de las mujeres⁴³.

Diversos estudios de prevalencia en la población general adulta en los EEUU y en Europa indican que alrededor del 5-7% de los mayores de 40 años presentan enfermedad vascular periférica (ITB <0.95) y que menos del 20% de ellos presentan sintomatología típica^{43,44,45,46}. El alto riesgo de enfermedad cardiovascular asociada a la enfermedad vascular periférica y su presentación frecuentemente atípica representan por lo

tanto un desafío importante al clínico por la doble necesidad de un diagnóstico oportuno y un tratamiento agresivo de los factores de riesgo comúnmente asociados.

Rigidez Arterial

Aunque el interés en la rigidez y elasticidad del sistema vascular es muy antiguo con referencias que datan desde 1808 (Young) y 1840 (Poiseuille)⁴⁷ en los últimos 10-15 años una creciente cantidad de información ha sido publicada indicando que la rigidez arterial, medida a través de diversos métodos (el más frecuentemente utilizado es la velocidad de transmisión del pulso arterial carótida-femoral) es un indicador del riesgo cardiovascular y de mortalidad ya que refleja el grado y la difusión del proceso arteriosclerótico en el territorio vascular arterial. Otros métodos como el análisis de la onda de pulso arterial central (tonometría) y el índice de aumento de la onda de pulso (AIX) (que mide el aumento de la presión sistólica que sigue al retorno rápido de la onda de pulso precedente debido a la rigidez arterial) también han sido utilizados⁴⁶. Un estudio de meta-análisis que incluyó 17 estudios longitudinales con un total de 15.777 individuos seguidos por un promedio de 7.7 años y sometidos a un registro de la velocidad de la onda de pulso carotídea-femoral demostró un riesgo (OR) de eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular y mortalidad de toda causa de 2.26, 2.02 y 1.90, respectivamente, cuando la velocidad era alta. Un aumento de la velocidad de 1 m/sec implicaba un aumento del 14, 15 y 15%, respectivamente, de aquellos eventos. El riesgo era significativamente mayor en los individuos que tenían, además, un riesgo alto por fac-

tores convencionales⁴⁸. Sin embargo, el uso de estas técnicas en la predicción del riesgo cardiovascular del individuo asintomático aún permanece en una etapa de desarrollo e investigación clínica.

Conclusiones

La estimación y el manejo del riesgo cardiovascular del adulto asintomático continua basándose en la pesquisa de los factores de riesgo tradicionales, a través de la evaluación clínica individual con la ayuda de tablas ajustadas a las características regionales, étnicas y de género del individuo. Las tablas que en la actualidad evalúan el riesgo a 10 años se irán modificando en el futuro en la medida que se agreguen nuevos factores de riesgo y probablemente extendiendo los plazos en que los desenlaces cardiovasculares se midan ("riesgo de por vida", "life time risk"), cambios que modificarán las clasificaciones del riesgo y por lo tanto las indicaciones de tratamientos específicos. El incremento de la capacidad predictiva del riesgo cardiovascular individual mediante la mayoría de las técnicas discutidas, parece estar suficientemente documentada, particularmente el score de calcio coronario en adultos con un riesgo Framingham intermedio (en especial en mujeres), y el grosor de la intima-media carotídea pero el valor práctico (influencia en el manejo terapéutico, costo efectividad) de muchas de ellas es aún incierto. Finalmente, como métodos de detección del riesgo cardiovascular a nivel poblacional de individuos asintomáticos su uso no está aún justificado.

Referencias:

1. DAWBER TR, KANNEL WB, REVOTSKIE N, STOKES JJ, KAGAN A, GORDON T. Some factors associated with the development of coronary heart disease. Six years' follow-up experience in the Framingham Study. *Am J Public Health* 1959; 49:1349-1356
2. KEYS A, ARAVANIS C, BLACKBURN HW, VAN BUCHEM FS, BUZINA R, DJORDJEVIĆ BD, et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta Med Scand Suppl.* 1966;460:1-392.
3. ZIPES DP, WELLENS HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98: 2334-2351.
4. WILSON PWF, D'AGOSTINO RB, LEVY D, BELANGER AM, SILBERSHAZ H, KANNEL WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847
5. D'AGOSTINO RB, GRUNDY S, SULLIVAN LM, WILSON P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286: 180-7.
6. HAQ IU, RAMSAY LE, YEO WW, JACKSON PR, WALLIS EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81: 40-6

7. CONROYA RM, PYORALA K, FITZGERALD AP, SANS S, MENOTTI A, DE BACKER G, et al, on behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 2003; 24: 987–1003
8. MARRUGAT J, SOLANAS P, D' AGOSTINO R, SULLIVAN L, ORDOVÁS J, CORDÓN F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56: 253-61
9. NAMBI V, CHAMBLESS L, FOLSOM AR, HE M, HU Y, MOSLEY T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study. *J Am. Coll. Cardiol*. 2010; 55:1600-1607
10. FOLSOM AR, CHAMBLESS LE, BALLANTYNE CM, CORDERO J, HEISS G, WU KK, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1368–1373.
11. BERRY JD, DYER A, CAI X, GARSIDE DB, NING H, THOMAS A, et al. Lifetime Risks of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2012;366:321-9.
12. WILSON PWF, PENCINA M, JACQUES P, SELHUB J, D'AGOSTINO RB, O'DONNELL CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1: 92–97.
13. COOK NR, BURING JE, RIDKER PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med*. 2006;145:21–29.
14. RIDKER PM, DANIELSON E, FONSECA FAH, GENEST J, GOTTO AM, KASTELEIN JP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-2207.
15. WANG TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2011;123:551-565
16. O'DONNELL CJ, NABEL EG. Genomics of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2098-109.
17. BOYER, A. Advanced body scan on Newports's EBT. Coronary calcium scoring guide
<http://www.newportbodyscan.com/GuidetoCoronaryCalcium-Scoring.htm> Modified: 2004- November 3, consulted 3/25/2012
18. BONOW RO. Should coronary calcium screening be used in cardiovascular prevention strategies? *N Engl J Med* 2009;361:990-7.
19. AGATSTON AS, JANOWITZ WR, HILDNER H, ZUSMER NR, VIAMONTE M JR, DETRANO R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32.
20. RUMBERGER JA, SIMONS DB, FITZPATRICK LA, SHEEDY PF, SCHWARTZ RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92: 2157-62.
21. GREENLAND P, LABREE L, AZEN SP, DOHERTY TM, DETRANO RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-5.
22. WONG ND, HSU JC, DETRANO RC, DIAMOND G, EISENBERG H, GARDIN JM. Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2000;86:495-8.
23. SHAREGHI S, AHMADI N, YOUNG E, GOPAL A, LIU ST, BUDOFF MJ. Prognostic significance of zero calcium scores on cardiac computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2007;1:155-9.
24. NASIR K, SHAW LJ, LIU ST, WEINSTEIN SR, MOSLER TR, FLORES PR, et al. Ethnic differences in the prognostic value of coronary artery calcification for all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:953- 60.
25. ELIAS-SMALE SE, PROENCA RV, KOLLER MT, KAVOUSI M, VAN ROOIJ FJ, HUNINK MG, et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:1407-14.
26. KONDOS GT, HOFF JA, SEVRUKOV A, DAVIGLUS ML, GARSIDE DB, DEVRIES SS, et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation* 2003; 107:2571-6.
27. VILLINES TC, HULTEN EA, SHAW LJ, GOYAL M, DUNNING A, ACHENBACH S, et al. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography. Results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2533-2540.
28. MCCLELLAND RL, CHUNG H, DETRANO R, POST W, KRONMAL RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006; 113:30-7
29. GRAYBURN, PA. Interpreting the Coronary Artery Calcium Score. *NEJM* 2012; 366: 294-96
30. LAKOSKI SG, GREENLAND P, WONG ND, SCHREINER PJ, HERRINGTON DM, KRONMAL RA et al. Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as "low risk" based on Framingham risk score: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* 2007; 167:2437-42.

31. PASTERKAMP G, SCHONEVELD AH, HILLEN B, BANGA JD, HAUDENSCHILD CC, BORST CI. Plaque formation in the common carotid artery representative for plaque formation and luminal stenosis in other atherosclerotic peripheral arteries? A post mortem study. *Atherosclerosis* 1998; 137:205-210.
32. BOTS ML, BALDASARRE D, SIMON A, DE GOOT E, O'LEARY DH, RILEY W, et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *European Heart Journal* 2007; 28: 398-406.
33. HALLERSTAM S, LARSSON PT, ZUBER E, ROSFORS S. Carotid atherosclerosis is correlated with extent and severity of coronary artery disease evaluated by myocardial perfusion scintigraphy. *Angiology* 2004; 55: 281-288.
34. SONODA M, YONEKURA K, YOKOYAMA I, TAKENAKA K, NAGAI R, AOYAGI T. Common carotid intima-media thickness is correlated with myocardial flow reserve in patients with coronary artery disease: a useful non-invasive indicator of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2004; 93: 131-136.
35. POLAK JF, PENCINA MJ, PENCINA KJ, O'DONNELL CJ, WOLF PA, D'AGOSTINO RB. Carotid-Wall Intima-Media Thickness and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2011; 365: 213-21.
36. VERMA S, BUCHANAN MR, ANDERSON TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2054-2059.
37. BREVETTI G, SILVESTRO A, SCHIANO V, CHIARIELLO M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 2003;108:2093-2098.
38. KUVIN JT, PATELAR , SLINEY KA, PANDIAN NG, RAND WM, UDELSON JE, et al. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am. Coll. Cardiol.* 2001;38;1843-1849.
39. YEBOAH J, CROUSE JR, HSU F-C, BURKE GL, HERRINGTON DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007;115: 2390-2397.
40. WHITE CH. Intermittent Claudication. *N Engl J Med* 2007;356:1241-50.
41. GOLOMB BA, DANG TT, CRIQUI MH. Peripheral artery disease: morbidity and mortality implications. *Circulation* 2006;114:688-99.
42. VIERRON E, HALIMI JM, TICHET J, BALKAU B, COGNEAU J, GIRAudeau B; DESIR Study Group. Center effect on ankle-brachial index measurement when using the reference method (Doppler and manometer): results from a large cohort study. *Am J Hypertens* 2009;22:718-22.
43. FOWKES FGR, MURRAY GD, BUTCHER I, HEALD CL, LEE RJ (coordinating center). Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality. A Meta-analysis *JAMA*. 2008;300(2):197-208.
44. ALLISON MA, HO E, DENENBERG JO. Ethnic-specific prevalence of peripheral artery disease in the United States. *Am J Prev Med* 2007;32:328-33.
45. CRIQUI MH, FRONEK A, BARRETT-CONNOR E, KLAUBER MR, GABRIEL S, GOODMAN D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985;75:10-515.
46. WASSEL CL, LOOMBAR, HIX J, ALLISON MA, DENENBERG JO, CRIQUI MH. Family history of peripheral artery disease is associated with prevalence and severity of peripheral artery disease: The San Diego Population Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58;1386-1392
47. LAURENT S, COCKCROFT J, VAN BORTEL L, BOUTOUYRIE P, GIANNATTASIO C, HAYOZ D, et al, on behalf of the European network for non-invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical application. *European Heart Journal* 2006; 27:2588-2605
48. VLACHOPOULOS C, AZNAOURIDIS K, STEFANADIS C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1318-1327