

Grosor íntima media carotídeo y asociación con factores de riesgo cardiovascular tradicionales y metabólicos

PAOLA VARLETA¹, ROBERTO CONCEPCIÓN¹,
PATRICIO VARGAS^{2,a}, HÉCTOR CASANOVA³

Association of carotid intima-media thickness with traditional cardiovascular risk and metabolic factors

Background: Carotid intima-media thickness (IMT) is a surrogate marker of subclinical atherosclerosis and is associated with cardiovascular risk factors (CVRF). **Aim:** To analyze the association of CVRF and metabolic factors (MF) with IMT, and if the clustering of these factors modify IMT. **Material and Methods:** Cross sectional study in 187 participants aged 46 ± 10 years (53% male) without CV disease. Weight, height, waist circumference (WC), blood pressure, fasting plasma glucose and lipid profile were measured. Abdominal obesity (AOB) was defined by ATP III criteria. Mean carotid IMT was measured at the far wall of the common carotid artery. The cutoff point for an abnormally high IMT was set at the 75th IMT percentile of the sample. **Results:** The 75th IMT percentile of the sample was 0.67 mm. In a multivariate analysis four factors were significantly related with a high IMT: age (odds ratio (OR): 5.3, confidence intervals (CI): 2.2-12.9), dyslipidemia (OR: 6.4 CI: 2.3-17.9), systolic blood pressure (OR: 2.9, CI: 1.2-7.1) and AOB (OR: 2.9 (IC: 1.1-7.2). The presence of 0 to 4 of these factors was associated with an IMT increment from 0.54 to 0.71 mm ($p < 0,001$). **Conclusions:** In this sample dyslipidemia, systolic blood pressure and abdominal obesity were the main predictors of a high IMT.

(Rev Med Chile 2013; 141: 695-703).

Key words: Atherosclerosis; Carotid intima-media thickness; Metabolic syndrome; Risk Factors.

Existe consenso en que la medición del grosor íntima media carotídeo (GIMc) a través del modo B de la ultrasonografía permite la evaluación de aterosclerosis subclínica^{1,2}. Se le considera una técnica reproducible, no invasiva y se recomienda para la estimación de riesgo cardiovascular (CV) en población de riesgo intermedio³.

Estudios han demostrado que un GIMc aumentado se asocia a mayor riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares^{4,5}. No obstante el GIMc varía entre poblaciones de distintas etnias y países⁶. En Latinoamérica, el estudio CARMELA demostró que existen diferencias en el GIMc en-

tre poblaciones americanas, siendo Chile uno de los países con más bajo grosor. A su vez, reportó aumento del GIMc por presencia de factores de riesgo CV tradicionales (FRCV)⁷.

En la literatura internacional, estudios consolidan el concepto del aumento del GIMc asociado a FRCV tradicionales⁸. Lo anterior es entendible ante la importancia de éstos en la causalidad de la aterosclerosis, sin embargo, en relación a los factores metabólicos (FM) conocidos por ser condicionantes para el diagnóstico de síndrome metabólico (SMET), no ha existido consenso en su relación con aterosclerosis y riesgo CV^{9,10}. A

¹Unidad de Cardiología, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Carabineros.
²Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo.
³Medicina Preventiva Carabineros de Chile, Dirección de Previsión Carabineros de Chile.
^aBecado Medicina Interna.

Sin fuente de apoyo financiero externo.

Recibido el 30 de agosto 2012, aceptado el 7 de marzo de 2013.

Correspondencia a:
Dra. Paola Varleta
Unidad de Cardiología,
Hospital de Carabineros,
Simón Bolívar 2200, 8vo
piso. Ñuñoa, Santiago,
Chile.
Teléfono: 95390767
E-mail: pvarleta@
manquehue.net

nivel local sólo se ha descrito correlación entre GIMc elevado y SMET asociado a inflamación¹¹.

Así, el objetivo de este estudio fue identificar aquellos FRCV y FM asociados significativamente al incremento del GIMc y analizar el efecto sobre el GIMc ante la agregación de los factores.

Pacientes y Método

Estudio de corte transversal realizado en sujetos del sistema de salud previsional de Carabineros de Chile, referidos a chequeo CV por Medicina Preventiva entre marzo de 2008 y junio de 2011. Todos firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio, aprobado por comité local.

Se incluyeron sujetos asintomáticos en lo CV entre ≥ 25 y < 70 años. Se excluyeron aquellos con antecedente de enfermedad CV aterosclerótica (coronaria, cerebrovascular y/o vascular), cirugía bariátrica y/o dislipidemia familiar genética.

Recolección de datos

Se realizó encuesta sobre antecedentes demográficos, médicos, familiares, hábitos y medicamentos en uso. Luego en cada sujeto se midió: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), cadera, y circunferencia abdominal¹². La presión arterial se midió en brazo derecho con manómetro aneroides en posición sentado luego de estar en reposo, bajo normas establecidas^{12,13}. Se promediaron tres tomas.

El paciente era citado a toma de sangre en ayuno de 12 h para análisis de perfil lipídico y glicemia, y luego a examen de ecografía carotídea. El análisis del colesterol total, col-HDL y triglicéridos se realizó con el método enzimático colorimétrico en equipo cobas c501 sistema Roche/Hitachi. Se calculó col-LDL a través de fórmula de Friedewald. Para la medición de glicemia se utilizó el método enzimático empleando hexoquinasa en equipo cobas c501 Roche/Hitachi.

Definiciones de variables

Se definió hipertenso al sujeto con diagnóstico de hipertensión arterial bajo definición JNC¹³, con o sin fármacos y/o con presión arterial promedio $\geq 140/90$ mmHg. Se consideró dislipidemia el antecedente de hipercolesterolemia, con o sin fármacos, o si el sujeto presentaba colesterol total

≥ 200 mg/dL, o col-LDL ≥ 130 mg/dL al chequeo sanguíneo. Se consideró diabetes si el sujeto tenía diagnóstico previo con o sin medicamentos, o si la glicemia era mayor de 126 mg/L. Se consideró tabaquismo el fumar diariamente durante el último mes. Se definió obesidad como un IMC ≥ 30 kg/m² y obesidad abdominal (ObA) el tener una circunferencia abdominal ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres por criterio ATP III^{14,15}.

Para diagnóstico de SMET se utilizó definición NCEP ATP-III actualizada¹⁵, que considera la presencia de 3 o más criterios, que en este estudio denominamos FM: presión arterial $\geq 130/85$ mmHg; triglicéridos ≥ 150 mg/dL; col-HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres; glicemia ayuno ≥ 100 mg/dL, y circunferencia ya mencionada.

Finalmente, la edad se consideró FRCV basado en criterio establecido: hombres > 45 años y mujeres > 55 años^{16,17}.

Medición de Grosor Intima-Media Carotídeo (GIMc)

El GIMc se midió con ultrasonido modo B de alta resolución en ecocardiograma Vivid-7 GE utilizando transductor lineal vascular de 7 MHz. Las mediciones se realizaron en ambas carótidas comunes en visión longitudinal, a 1 cm proximal al bulbo carotídeo en pared posterior, durante la diástole^{18,19}. Se seleccionó pared posterior por ser sus resultados reproducibles¹⁹. La medición en un cm de segmento se realizó con un software con programa de detección de bordes automático, obteniéndose un valor medio y máximo. Se realizaron 6 mediciones en distintos ángulos guiadas por arco de Meijer¹⁹. En cada sujeto se promediaron las mediciones, obteniendo un valor medio y máximo.

Se registró la presencia de placa carotídea definida como aquella protrusión al lumen $>$ de 50% del GIMc adyacente o GIMc $\geq 1,5$ mm^{6,18}. Todas las mediciones fueron realizadas por un sonografista cardiólogo.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el GIMc medio, que muestra mayor respaldo en literatura que el máximo^{6,17,20}. Se definió GIMc medio elevado a aquel sobre el percentil 75 de la muestra.

Los datos fueron expresados en promedio más desviación estándar, y en porcentaje según

la variable. Se realizó comparación entre GIMC y variables a estudiar (FRCV, FM y SMET). Se obtuvo un coeficiente de Pearson para el análisis de correlación. Para el análisis bivariado de variables cualitativas se ocupó la prueba de χ^2 y para variables cuantitativas se utilizó la prueba de t de student y U de Mann Whitney según distribución. Se seleccionaron las cuatro variables con mayor significación, y se dicotomizaron las variables cuantitativas seleccionadas, incluyéndose en un análisis de regresión múltiple *stepwise*. Para el análisis y manejo de datos se utilizaron los software Excel y SPSS 17.0. Para precisar tipo de distribución se utilizó prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Resultados

Se estudiaron 187 individuos, 99 hombres (53%), edad \bar{X} : $46,1 \pm 10,1$ años. La prevalencia de factores de riesgo fue: hipertensión arterial 54%, dislipidemia 60,4%, ObA 59,8%, tabaquismo 27,2%, diabetes 6,4% y SMET 40,1% (Tabla 1). De los 101 sujetos hipertensos, 42 estaban con diurético y/o beta-bloqueador y 82 con cualquier terapia antihipertensiva. De los 113 sujetos dislipidémicos, 32 estaban con fármacos.

El valor promedio del GIMc medio fue de $0,61 \pm 0,10$ mm y del GIMc máximo fue de $0,81 \pm 0,13$ mm. El percentil 75 del GIMc medio de la población fue 0,67 mm. Se detectó presencia de placa carotídea en 15,5% de los sujetos. La distribución del promedio de GIMc medio y máximo según grupo etario se detalla en Tabla 2.

El GIMc se correlacionó en forma directa y significativa con la edad, presión arterial sistólica (PAS) y col-LDL (Tabla 3). Al analizar los sujetos con GIMc sobre percentil 75, éstos presentaron significativamente mayor edad, PAS y col-LDL (Tabla 4). El análisis de riesgo crudo de variables cualitativas mostró un significativo mayor riesgo de presentar GIMc sobre percentil 75 en sujetos con dislipidemia y ObA, y un riesgo aumentado pero menor en portadores de SMET (Tabla 5). De este modo, los FRCV relacionados significativamente a GIMc elevado fueron: edad, dislipidemia, PAS, ObA, col-LDL y síndrome metabólico.

Al realizar análisis de regresión múltiple (*stepwise*) de los cuatro factores con mayor asociación a GIMc elevado se objetivó independencia de estos factores, resultando la dislipidemia el determi-

Tabla 1. Características demográficas, antropométricas, clínicas y GIM de la población estudiada

Características población	Total n: 187
Edad (años)	46,1 \pm 10,1
Dislipidemia (%)	60,4
Diabetes tipo 2 (%)	6,4
Hipertensión arterial (%)	54
Tabaquismo (%)	27,2
Obesidad (%)	37,9
Obesidad abdominal (%)	59,8
Síndrome metabólico (%)	40,1
IMC (kg/m ²)	28,9 \pm 3,8
Circunferencia abdominal (cm)	96,9 \pm 10,1
Presión arterial sistólica (mmHg)	126,9 \pm 13,4
Presión arterial diastólica (mmHg)	81,6 \pm 8,7
Col Total (mg/dL)	210,7 \pm 39,2
Col LDL (mg/dL)	127,1 \pm 34,5
Col HDL (mg/dL)	48,1 \pm 12,1
Col no HDL (mg/dL)	162,2 \pm 38,6
TG (mg/dL)	178,9 \pm 114
Glicemia (mg/dL)	95,8 \pm 16,8
GIMme (mm)	0,61 \pm 0,10
GIMma (mm)	0,81 \pm 0,13

La información se expresa como porcentaje o promedio \pm desviación estándar.

Tabla 2. Distribución por Grupo de edad de GIM medio y máximo expresado en promedio con DS

Grupo etario	n	GIMme (mm)	GIMma (mm)
25 a 34 años	23	0,53 \pm 0,1	0,71 \pm 0,08
35 a 44 años	66	0,59 \pm 0,09	0,77 \pm 0,09
45 a 54 años	57	0,62 \pm 0,12	0,78 \pm 0,12
55 a 64 años	34	0,68 \pm 0,11	0,87 \pm 0,12
65 a < 70 años)	7	0,70 \pm 0,14	0,86 \pm 0,15

te principal en incremento del GIMc (OR: 6,4; IC: 2,3-17,9). Los otros determinantes fueron: edad (OR: 5,3; IC: 2,2-12,9), PAS (OR: 2,9; IC: 1,2-7,1) y ObA (OR: 2,9; IC: 1,1-7,2) (Tabla 6).

El presentar estos factores en forma aditiva, como agrupación de carga de 0 factor a 4 factores

Tabla 3. Correlación de Pearson entre GIMc medio y variables antropométricas, bioquímicas y presión arterial

Variabes	R	P
Edad	0,46	< 0,0001
Colesterol Total	0,11	NS
Colesterol LDL	0,16	< 0,025
Colesterol HDL	-0,025	NS
Triglicéridos	-0,007	NS
Colesterol no HDL	0,12	NS
Presión arterial sistólica	0,29	< 0,0001
Presión arterial diastólica	0,09	NS
IMC	0,13	NS
Circunferencia abdominal	0,11	NS
Glicemia	0,10	NS

incrementó el GIMc en forma significativa. Así 0 factor determina un GIMc de: 0,54 mm, 1 factor 0,58 mm, 2 factores 0,59 mm, 3 factores 0,63 mm y 4 factores: 0,71 mm ($p < 0,001$) (Figura 1).

Tener SMET se asoció a un GIMc medio: 0,64 mm vs 0,59 mm en el grupo sin SMET ($p < 0,001$). Analizando la presencia y carga de FM sobre el GIMc, se observó incremento gradual de éste según mayor presencia de FM (Figura 2). Tener 0 FM se asoció a un GIMc de 0,56 mm, vs tener 1 FM (0,58 mm), 2 FM (0,61 mm), 3 FM (0,63 mm), 4 FM (0,64 mm y 5 FM (0,67 mm), ($p < 0,001$).

No se encontró diferencia estadística en GIMc entre sujetos hipertensos tratados vs no tratados ($0,64 \pm 0,11$ vs $0,58 \pm 0,07$ mm), ni en el grupo tratado con diurético y/o β -bloqueador. En relación a dislipidemia el grupo no tratado presentó un col-LDL de 130 ± 35 mg/dL versus el tratado de $111,8 \pm 27$ mg/dL. Al analizar la variable col-LDL

Tabla 4. Características basales de la población en estudio según percentil de GIMc

Variabes cuantitativas	GIM > p75 Promedio (DE)	GIM < p75 Promedio (DE)	p
Edad	52,18 (8,5)	44,1 (9,68)	< 0,001
Col Total	215,6 (34,8)	207,9 (40,1)	0,227
Col LDL	134,3 (24,9)	124,1 (36,8)	0,046
Col HDL	49,7 (13,5)	47,8 (11,7)	0,433
TG	155,3 (79,1)	185,9 (125,9)	0,064
Col no HDL	165,9 (34,7)	160 (39,2)	0,064
Presión arterial sistólica	133,6 (16)	125,0 (11,9)	0,003
Presión arterial diastólica	83,15 (8)	81,4 (9,13)	0,23
Circunferencia abdominal	98,4 (10,9)	96,3 (9,9)	0,262
Glicemia	96,1 (15)	95,7 (15,7)	0,31

Expresado en promedio \pm desviación estándar.

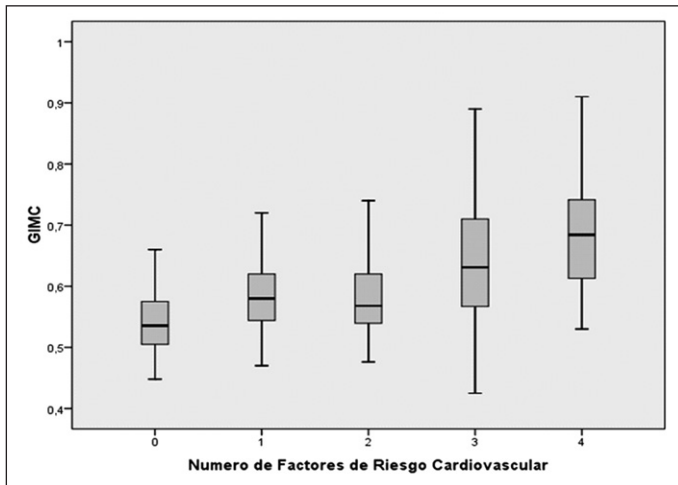
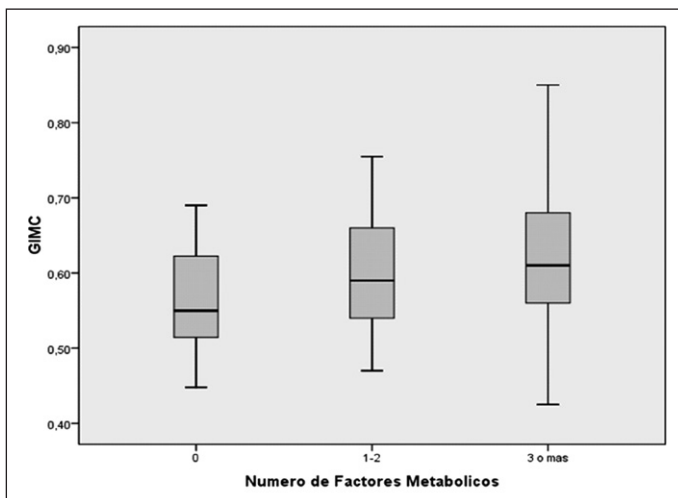
Tabla 5. Riesgo de Grosor Intima Medio elevado (> percentil 75) de variables cualitativas

Variabes cualitativas	OR	IC 95%	Sig
Sexo	1,36	0,52-3,5	0,052
Hipertensión arterial	1,26	0,47-3,38	0,64
Dislipidemia	6,4	2,31-17,95	< 0,001
Obesidad abdominal	2,95	1,16-7,49	0,023
Síndrome metabólico	2,0	1,01-4,08	0,047

Expresado como Odd Ratio con IC 95%.

Tabla 6. Análisis de regresión múltiple *stepwise* entre cuatro variables asociadas significativamente a GIMc sobre pc 75

		OR	IC 95% Inferior	Sig Superior	
Step 1 ^a	Edad	5,112	2,319	11,266	< 0,001
Step 2 ^b	DLP	5,653	2,171	14,720	< 0,001
	Edad (cat)	4,701	2,068	10,686	< 0,001
Step 3 ^c	DLP	5,574	2,066	15,042	,001
	Edad (cat)	5,037	2,132	11,900	< 0,001
	PAS (cat)	3,667	1,547	8,693	,003
Step 4 ^d	DLP	6,488	2,340	17,984	< 0,001
	Ob A	2,907	1,168	7,232	,022
	Edad (cat)	5,344	2,213	12,905	< 0,001
	PAS (cat)	2,918	1,195	7,123	,019

**Figura 1.** Grosor Intima Media Carotídea según presencia y carga de FCV significativos en análisis multivariado. (Gráfica caja y bigote, línea central traduce la mediana).**Figura 2.** Grosor Intima Media Carotídea según número de FM del Síndrome Metabólico ATPIII. (Gráfica caja y bigote, línea central traduce la mediana).

como variable dicotómica ≥ 130 mg/dL se detectó un riesgo crudo (OR) de 2,8 (IC: 1,35-5,8) de presentar un GIMc elevado. Sin embargo, al analizar sólo los sujetos libres de terapia hipolipemiente, el tener col-LDL ≥ 130 mg/dL confirmó un OR de 4,26 (IC: 1,69-10,7).

Discusión

En este estudio el GIMc aumentó en forma significativa ante la presencia y agrupación de cuatro FRCV/FM. Adicional a la edad, determinantes independientes de aterosclerosis subclínica fueron: la dislipidemia, PAS y ObA; siendo estos factores modificables a diferencia de la edad.

Es bien conocido que el GIMc aumenta con la edad^{6,7}, lo cual traduce un proceso involutivo que explicaría por qué la edad es un factor ineludible de aterosclerosis, y como en todas las ecuaciones de riesgo la edad es un factor imprescindible a considerar. A su vez, al ser una condición evolutiva y no modificable, debe considerarla el clínico para ajustar el riesgo de otros factores de riesgo presentes.

En este estudio la dislipidemia se asoció significativamente a aterosclerosis subclínica, tal como se ha descrito en varios estudios^{7,8}. Dislipidemia fue un factor determinante superior de GIMc elevado comparado al valor de col-LDL registrado, aunque éste también fue significativo. Nuestra definición de dislipidemia incorporó el auto-reporte. Así, este antecedente puede traducir la importancia de la exposición durante un período de vida a niveles elevados de colesterol y a una susceptibilidad a aterosclerosis a través de la conocida internalización en el sub-endotelio de partículas de col-LDL, y oxidación de éstas, independiente de un control de col-LDL posterior. No obstante esta observación, encontramos que el grupo libre de terapia presentó mayor riesgo de presentar GIMc elevado. Esto puede interpretarse como un posible efecto protector de la terapia hipolipemiente sobre la pared vascular. Esto es esperable por cuanto existen estudios que han objetivado que la terapia farmacológica con estatinas reduce la progresión del GIMc²².

Analizando la presión arterial, nuestra población presentó una fuerte asociación entre PAS y mayor GIMc. Acevedo y col., en otra cohorte chilena, demostraron que el principal factor de

riesgo para GIMc elevado era la hipertensión arterial²². A diferencia del estudio anterior no encontramos asociación con diagnóstico de hipertensión arterial, ni tampoco hubo correlación con el valor de presión diastólica. En nuestra población fue la intensidad de la PAS lo que determinó un mayor GIMc, esta observación ha sido descrita en distintas poblaciones²⁴⁻²⁸. Así el estudio de la cohorte ARIC²⁷ demostró fuerte asociación entre la hipertensión sistólica y GIMc en ambos géneros y en diversos grupos étnicos, independiente de variables tales como tratamiento anti hipertensivo y presión arterial diastólica. Lakka y col, igualmente reportaron en una cohorte finlandesa que la PAS y no la diastólica se correlacionaba con aterosclerosis subclínica carotídea y con progresión de ésta en el tiempo²⁵.

Es bien conocido que la presión arterial elevada es un importante factor de riesgo de aterosclerosis. Lo interesante es que nuestra población presentó un promedio de presión sistó-diastólica normal, incluso más baja que en otras cohortes, y sin haber excluido a hipertensos como en el estudio de Weber con pilotos de la fuerza aérea alemana²⁶. Independiente de lo anterior el incremento de PAS se asoció a aterosclerosis subclínica. Lo anterior, es entendible bajo el concepto que la PAS es un factor gravitante en la génesis de la aterosclerosis. Tanto la injuria endotelial, acumulación lipídica y proliferación de células musculares se describen por estrés de la pared vascular por aumento de PAS²⁹. La hipertensión se asocia a aumento del estrés oxidativo vascular³⁰. A la vez se describe que la PAS elevada aumenta la susceptibilidad de la pared vascular a la aterosclerosis mediada por col-LDL³¹.

Aunque el estudio SHEP demostró menor progresión de placa carotídea en el grupo tratado con diuréticos y/o β -bloqueadores versus placebo, en este trabajo no se objetivó menor GIMc³²; por el contrario, hipertensos con terapia presentaron tendencia a mayor GIMc. Así, la terapia antihipertensiva podría sólo reflejar una hipertensión más prolongada en el tiempo²⁷.

En este estudio observamos asociación entre SMET y aterosclerosis subclínica. Dentro de los cinco componentes del SMET, el determinante principal de GIMc elevado fue la ObA. La obesidad estimada por IMC no se correlacionó con el GIMc, sino fue la ObA asociada a grasa intra-abdominal. Lo anterior ha sido descrito en varios estudios,

y traduce la importancia de la distribución de la obesidad en riesgo CV y aterosclerosis³³⁻³⁵. La ObA se correlaciona con trastornos metabólicos como lipólisis, hiperlipemia post prandial, aumento de partículas LDL oxidadas, y alteración glucídica como resistencia insulínica³³. A la vez, se le considera un estado de inflamación crónica. Nos parece imprescindible insistir en la asociación de aterosclerosis subclínica con la ObA, puesto que nuestra realidad nacional objetiva que ésta se ha incrementado en forma alarmante, y no existe un enfoque nacional multidisciplinario para combatirla³⁶.

Interesante es el hecho que a pesar de que FM como triglicéridos, glicemia y col-HDL en análisis de correlación con GIMc no mostraron asociación, sí el GIMc aumentó en forma significativa según la carga o agrupación de la presencia de FM por criterio ATPIII. Observamos en población chilena una asociación positiva entre el número de componentes del SMET e incremento del GIMc. Esto concuerda con estudios internacionales^{37,38} y sugiere que a mayor carga de factores metabólicos existe mayor riesgo de aterosclerosis subclínica.

Este estudio tiene limitaciones; al ser un estudio de corte transversal no se puede analizar causalidad, progresión de aterosclerosis ni asociación con eventos CV, lo cual sería factible con un diseño prospectivo. La población estudiada no fue seleccionada por muestreo epidemiológico estratificado, siendo una población correspondiente a Carabineros de Chile, que posiblemente tiene características particulares no extrapolables a la población nacional. El grupo > 65 años fue reducido, sin igual proporción con los grupos más jóvenes. No determinamos PCR ultrasensible como variable inflamatoria, por lo cual no se pudo analizar ni ajustar a los resultados obtenidos con la ObA.

En conclusión, este estudio objetiva en población nacional cuatro FRCV/FM asociados en forma independiente a GIMc, de los cuales tres son modificables: dislipidemia, PAS y ObA. A través del GIMc observamos que los FRCV se agrupan y al hacerlo incrementan el riesgo. Estos resultados enfatizan lo fundamental de las medidas preventivas dirigidas a evitar la aparición de estos FRCV o al menos detectarlos y controlarlos precozmente, siendo un reto principal el control de la ObA en Chile. Finalmente, este es el primer estudio realizado en una cohorte chilena que objetiva que

a mayor número de componentes del SMET se observa mayor GIMc.

Agradecimientos: Dr. Agustín Gatica Yesurun, por el apoyo brindado que fue relevante para la ejecución del estudio.

Referencias

1. O'Leary D, Bots M. Imaging of atherosclerosis. *European Heart Journal* June 11, 2011.
2. Celermajor DS: Noninvasive detection of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 2014-5.
3. Greenland P, Alpert J, Beller G, Benjamin E, Budoff M, Fayad Z, et al. 2010 ACC/AHA Guidelines for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. *JACC* 2010; 56 (25): e50-e103.
4. O'Leary D, Polack J, Kronmal R, Manolio T, Burke G, Wolfson S. 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.
5. Hodis H, Mack W, La Bree L, Selzer R, Liu Ch, Liu C, et al. The Role of Carotid Arterial Intima-Media Thickness in Predicting Clinical Coronary Events. *Arch Int Med* 1998; 128: 262-9.
6. Howard G, Sharrett A, Heiss, Evans G, Chambless L, Riley W, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-Mode ultrasound-ARIC Population. *Stroke* 1993; 24: 1297-304.
7. Touboul P, Vicaute E, Labreuche J, Acevedo M, Torres V, Ramírez-Martínez J, et al. Common Carotid Artery Intima Media-Thickness: The Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) Study Results. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 43-50.
8. Davis P, Dawson J, Riley W, Lauer R. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age. The Muscatine Study. *Circulation* 2001; 104: 2815-20.
9. Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 97: 3A-11A.
10. Khan R, Buse J, Ferranini, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-304.
11. Acevedo M, Arnaíz P, Corbalán R, Godoy I, Morales D, Chalhub M, et al. Modificación del grosor íntima-media carotídeo según factores de riesgos clásicos y síndrome

- metabólico con o sin inflamación. *Rev Chil Cardiol* 2009; 28: 337-48.
12. Guía Clínica MINSAL Junio 2006. Hipertensión Arterial Primaria o Esencial en personas de 15 años o mayores. www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/hipertension_arterial_primaria.pdf
 13. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
 14. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-249.
 15. Grundy S, Cleeman J, Daniels S, Donato K, Eckel R, Franklin B, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement (Executive Summary). *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
 16. Wilson P, D'Agostino, Levy D, Belanger A, Silbershatz H, Kannel W. Prediction of Coronary Heart Disease using Risk Factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
 17. Heart Disease and Stroke Statistics: 2006 Update. Dallas, Texas: American Heart Association and the American Stroke Association; 2006.
 18. Touboul P, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75-80.
 19. Stein J, Korcarz C, Hurst T, Lonn E, Kendall C, Mohler E, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Ecocar* 2008; 21: 93-111.
 20. Touboul P, Vicaud E, Labreuche J, Belliard J, Cohen S, Kownator S, et al. Design, Baseline Characteristics and Carotid Intima-Media Thickness Reproducibility in the PARC Study. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 57-63.
 21. Nambi V, Chambless L, Folsom A, 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: 1600-7.
 22. Crouse JR, Raichlen J, Riley W, Evans G, Palmer M, O'Leary D, Grobbee E, et al. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis. The METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297: 1344-53.
 23. Acevedo M, Tagle R, Kramer V, Arnaíz P, Marín A, Pino F, et al. Hipertensión arterial: el factor de riesgo más importante para grosor intima-media carotídeo elevado y placa carotídea en adultos de Santiago. *Rev Med Chile* 2011; 139: 290-7.
 24. Jarauta E, Mateo-Gallego R, Bea A, Burillo A, Calmarza M, Civeira F. Grosor Intima Media Carotídeo en sujetos sin factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63 (1): 97-102.
 25. Lakka T, Salonen R, Kaplan G, Salonen J. Blood Pressure and the progression of Carotid Atherosclerosis in middle-aged men. *Hypertension* 1999; 34: 51-6.
 26. Weber F. Risk Factors for Subclinical Carotid Atherosclerosis in Healthy Men. *Neurology* 2002; 59: 524-8.
 27. Arnett D, Tyroler H, Burke G, Hutchinson R, Howard G, Heiss G, et al. Hypertension and Subclinical Atherosclerosis in Blacks and Whites: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1983-9.
 28. Bots M, Hofman A, de Bruyn A, de Jong P, Grobbee P. Isolated Systolic Hypertension and Vesell Wall Thicknes of the Carotid Artery: The Rotterdam Elderly Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1993; 13: 64-9.
 29. Thubrikar M, Robicsek F. Pressure-Induced Arterial Wall Stress and Atherosclerosis. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1594-603.
 30. Chobanian A, Alexander R. Exacerbation of Atherosclerosis by Hypertension. Potential Mechanisms and Clinical Implications. *Arch Intern Med* 1996; 156 (17): 1952-6.
 31. Sun P, Dwyer KM, Merz CN, Sun W, Johnson CA, Shircore AM, et al. Blood pressure, LDL cholesterol, and intima-media thickness: a test of the "response to injury" hypothesis of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2005-10.
 32. Sutton-Tyrrell K, Wolfson S, Kuller L. Blood Pressure Treatment Slows the Progression of Carotid Stenosis in Patients With Isolated Systolic Hypertension. *Stroke* 1994; 25: 44-50.
 33. Lakka T, Lakka H, Salonen R, Kaplan G, Salonen J. Abdominal obesity is associated with accelerated progression of carotid atherosclerosis in men. *Atherosclerosis* 2001; 154: 497-504.
 34. De Michele M, Panico S, Iannuzzi A, Celentano E,

- Ciardullo A, Galasso R, et al. Association of Obesity and Central Fat Distribution With Carotid Artery Wall Thickening in Middle-Aged Women. *Stroke* 2002; 33: 2923-8.
35. Wang Y, Ma X, Zhou M, Zong W, Zhang L, Hao Y, et al. Contribution of visceral fat accumulation to carotid intima-media thickness in a Chinese population. *International Journal of Obesity* 2012; 36: 1203-8.
36. Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. II Encuesta Nacional de Salud, Chile 2009-2010. www.minsal.cl.
37. Adolphe A, Cook L, Huang X. A Cross-sectional Study of Intima-Media Thickness, Ethnicity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk in 2268 Study Participants. *Mayo Clin Proc* 2009; 84 (3): 221-8.
38. Fadini G, Coracina A, Inchiostro S, Tiengo A, Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S. A stepwise approach to assess the impact of clustering cardiometabolic risk factors on carotid intima-media thickness: the metabolic syndrome no-more-than-additive. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 190-6.