

# Factores de riesgo cardiovascular y estratificación de riesgo: ¿Qué calculador debo utilizar?

**Autores:** Dr. Hernán A. Pérez<sup>1,2</sup>, Médico; Dr. Gustavo Flores Allende<sup>3</sup>, Médico; Dra. Daniela J. Porta<sup>4</sup>, Médica; Dr. Néstor H. García<sup>4</sup>, Médico

**Institución:** <sup>1</sup>Sanatorio del Salvador, Córdoba; <sup>2</sup>Blossom DMO, Córdoba; <sup>3</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba; <sup>4</sup>INICSA-UNC, CONICET, Córdoba, Argentina.

#### Agradecimientos:

Esta revisión ha sido lograda gracias a subsidios de CONICET (Res. 4541/12 y PIP 2013-2015GI) y por fondos de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial y de DMO.

## Introducción

Los eventos cardiovasculares son la primera causa de muerte a nivel mundial, con más de 15 000 000 de fallecimientos anuales, y esta frecuencia se encuentra en aumento a pesar de las medidas implementadas en los países desarrollados.<sup>1</sup>

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son producto, principalmente, de la aterosclerosis (A), cuyo origen es multifactorial. Fue un gran avance para su prevención la identificación mensurable de los denominados “factores de riesgo cardiovascular” (FRC) (Tabla 1). La evidencia científica, en su mayor parte, demuestra que la reducción de la mortalidad por ECV es producto del óptimo control de esos factores de riesgo, pero existe una gran cantidad de pacientes que presentan eventos cardiovasculares aun cuando los clásicos factores de riesgo se encuentran “controlados”.<sup>2</sup>

Como fue señalado por Spence y col. previamente<sup>3</sup> y por Hackam,<sup>1</sup> “prácticamente todos los estudios aleatorizados de prevención cardiovascular en pacientes de alto riesgo muestran una reducción de solo 9% a 30%”;<sup>4-8</sup> esto significa que al menos del 70% al 80% de los eventos no son evitados siguiendo las guías actuales. En el estudio STENO-2, a pesar del tratamiento intensivo y su larga duración, solo el 50% de los eventos cardiovasculares logró evitarse durante un seguimiento de 14 años.<sup>9</sup>

Por ello, estratificar el riesgo del paciente en forma más certera es una herramienta necesaria para diseñar la estrategia de tratamiento específica e individual, en lugar de tratar en forma independiente cada factor de riesgo.

## Métodos de estratificación en prevención primaria y sus limitaciones

La población en general se caracteriza por tener más de un factor de riesgo, lo que ha obligado a establecer escalas de riesgo cardiovascular (RCV) en respuesta a la combinación de dichos factores. Según la escala de medida del RCV, podemos hablar de métodos cuantitativos, cuyo puntaje nos proporciona un resultado numérico concreto (por ej., 15%) o cualitativos, si nos dan un valor aproximado o categórico de riesgo (por ej., riesgo moderado). En la mayoría de los métodos cuantitativos, los más utilizados, se acepta como riesgo bajo aquel < 10%, riesgo moderado entre 10% y 20% y riesgo alto cuando el resultado es > 20%.

En este sentido, se han propuesto diversos sistemas de valoración, entre los que encontramos el

Tabla 1. Factores de riesgo de aterosclerosis.

Modificables	No modificables
Modificables	Edad
Hipertensión	Sexo
Diabetes mellitus	Raza
Dislipidemia	Antecedentes familiares de evento cardiovascular prematuro
Tabaquismo	
Consumo de alcohol	
Sedentarismo	
Obesidad	

puntaje de Framingham y otros como el PROCAM, Regicor, Score, tablas de Sheffield, entre otros. Estos permiten desarrollar modelos predictivos matemáticos basados en datos epidemiológicos, conocidos como funciones de estimación de riesgo de salud, que relacionan los FRC medidos entre individuos libres de enfermedad con aquellos que tienen la probabilidad de manifestarla.<sup>10</sup>

Todas estas metodologías son útiles a los fines de prevención e intervención, pero tienen limitaciones que hay que conocer. Por ejemplo, para riesgos bajos, PROCAM infravalora el riesgo, mientras que, para riesgos altos, los sobrevaloran, en comparación con Framingham por categorías, en una población de varones de 45 a 65 años. Globalmente, los dos métodos son muy parecidos, pero a nivel individual no miden lo mismo, lo cual puede tener repercusiones importantes a la hora de tomar decisiones.

Concretamente, el puntaje Framingham<sup>11</sup> es la herramienta más utilizada para calcular el riesgo de un individuo de sufrir un evento cardiovascular en los próximos 10 años. El puntaje final se calcula sobre la base de factores de riesgo no modificables, como edad, sexo, presencia de hipertensión arterial o diabetes mellitus, y factores de riesgo modificables, tales como valores de colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), niveles de presión arterial, consumo de tabaco e índice de masa corporal. Según la puntuación total, una persona se puede considerar de bajo riesgo (< 10% de riesgo de sufrir un evento cardiovascular en 10 años), riesgo intermedio (entre 10% y 20%) y riesgo alto (> 20%). Esta categorización se utiliza para implementar estrategias individuales de prevención cardiovascular y tratamientos farmacológicos. Por ejemplo, en un paciente con bajo riesgo, se implementarían estrategias no farmacológicas (educación alimentaria y nutricional para el desarrollo de hábitos saludables, recomendaciones e implementación de dieta mediterránea y dieta DASH [*Dietary Approaches to stop Hypertension*] e incorporación de actividad física adecuada), mientras que, en aquel con riesgo alto, además, se incluirían estrategias farmacológicas con objetivos terapéuticos más estrictos. Aunque esta herramienta es de fácil manejo y puede brindar información útil, no deja de tener limitaciones. Si bien el puntaje Framingham es el de mayor uso en la actualidad para la determinación de riesgo de eventos cardiovasculares en atención primaria para la salud, presenta importantes restricciones, ya que varios estudios demostraron que solo la mitad de los eventos cardiovasculares ocurridos pueden justificarse con los FRC evaluados en Framingham.<sup>12</sup> En este sentido, un estudio mostró que en un grupo de 222 pacientes jóvenes

(< 50 años) que sufrieron infarto de miocardio (IM), el 75% no hubiese calificado para terapia farmacológica de acuerdo con el puntaje Framingham y su nivel de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc).<sup>13,14</sup> Otro estudio señaló también que la limitación de Framingham es más pronunciada en mujeres, ya que solamente un 18% hubiese calificado para terapia farmacológica. El puntaje Framingham tradicional subestima el riesgo vascular en ciertas poblaciones, teniendo en cuenta que la mayoría de los eventos cardiovasculares ocurren en poblaciones de riesgo bajo a moderado.<sup>15</sup> De tal manera, surge la necesidad de contar con herramientas predictivas de mayor eficacia y sensibilidad.

Muchas estrategias han sido utilizadas con el objetivo de mejorar la predicción utilizando marcadores bioquímicos y clínicos,<sup>16,17</sup> pero no han logrado satisfacer las expectativas.<sup>18,19</sup> Debido a estas limitaciones, muchos estudios han tratado de mejorar la predicción de resultados y algunos han logrado avances. Varios países europeos evalúan el modelo SCORE, en lugar del modelo de Framingham. En Austria, el modelo SCORE es utilizado para los pacientes de bajo riesgo sobre las tasas de mortalidad estimada.<sup>20</sup> En Alemania, el SCORE para las regiones de alto riesgo sobrestima los riesgos absolutos, en comparación con la función de Framingham de riesgo y las estadísticas de mortalidad.<sup>21</sup> En una tercera comparación, el modelo SCORE subestima los riesgos en comparación con los modelos de Framingham y FINRISK en una población del sur de Asia en el Reino Unido.<sup>22</sup>

Kivimäki y col.<sup>23</sup> investigaron si la adición de información con respecto a la tensión laboral ha mejorado su capacidad de predicción en una población de bajo riesgo que trabaja, pero en comparación con el algoritmo de Framingham esta maniobra no mejoró el rendimiento predictivo del modelo. Scheltens y col.<sup>24</sup> compararon el modelo de riesgo de *Framingham Heart Study* con el modelo de predicción de riesgo SCORE, pero encontraron que tanto el modelo SCORE y las funciones de modelo de Framingham fueron insuficientes para predecir riesgos absolutos. Wouter de Ruijter y col.<sup>25</sup> evaluaron el rendimiento de los factores de riesgo de Framingham, con la adición de nuevos biomarcadores para predecir la mortalidad cardiovascular en los ancianos. Encontraron que, en los ancianos sin antecedentes de ECV, la homocisteína por sí sola puede identificar a las personas en alto riesgo de mortalidad cardiovascular, mientras que los factores de riesgo clásicos incluidos en el puntaje de riesgo de Framingham no. Por lo tanto, el algoritmo de Framingham, como los demás, tiene importantes limitaciones y esto puede ser debido a que la causa principal del evento cardiovascular, la placa, como deter-

minante biológico de aterosclerosis, no es considerada. El estudio *Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study* (PDAY) se basó en la evaluación de las arterias de 3000 sujetos jóvenes de entre 15 y 34 años, fallecidos por causas no cardiovasculares (suicidios, accidentes, homicidios). En dicho estudio<sup>26</sup> se observó, en las arterias de esta población joven, tanto los veteados grasos (etapa inicial de la placa de ateroma) como las lesiones óseas calcificadas (etapa avanzada de la placa); asimismo, las lesiones vasculares aumentaban con la edad a nivel de las arterias coronarias. La prevalencia de las lesiones avanzadas aumentó lentamente entre los 15 y 29 años, y se duplicó entre los 30 y 34 años. Una de las características de la placa de ateroma en estado avanzado es la vulnerabilidad a la ruptura, por lo que una proporción importante de sujetos jóvenes presentaron lesiones potenciales de precipitar un accidente coronario.

Estos datos y otros informes<sup>27</sup> demostraron que el daño vascular comienza precozmente y es silente, por ello, la incorporación de la salud vascular al algoritmo de evento cardiovascular podría identificar tempranamente a pacientes en riesgo, los cuales, con los actuales algoritmos, no son identificados.

En la actualidad contamos con modalidades para evaluar la salud vascular: 1) la medición del grosor íntima-media carotídeo (IMT), 2) el puntaje de calcio coronario,<sup>28</sup> 3) la medición del área de la placa ateromatosa (TPA) carotídea, y, finalmente, 4) el volumen de aterosclerosis carotídeo.

### TPA mejor predictor que IMT

En 2002 se desarrolló una técnica para determinar el área total de aterosclerosis carotídea (Figura 1).<sup>12</sup>

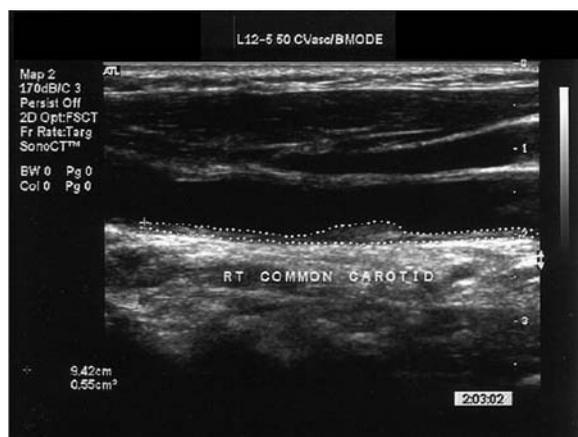


Figura 1. Determinación del área de placa de aterosclerosis carotídea. Cada placa identificada es medida longitudinalmente en su máxima extensión. Las imágenes son congeladas y magnificadas en el monitor; el área total de aterosclerosis (TPA) es la sumatoria de la medición de todas las placas identificadas en la arteria. La imagen muestra una placa en la arteria carótida común derecha que mide 55 mm<sup>2</sup>.

Esta técnica permite cuantificar el área de aterosclerosis carotídea y observar su evolución en un paciente individual. En este estudio se determinó el TPA a 1686 pacientes de prevención secundaria, los cuales fueron seguidos durante 5 años. Observaron que aquellos sujetos con progresión de TPA (crecimiento > 5 mm<sup>2</sup>) aumentaban el riesgo de evento cardiovascular.

La placa es la marca biológica de la aterosclerosis, refleja tanto el depósito subendotelial de colesterol, como también la infiltración de células inflamatorias, mientras que el engrosamiento difuso de las capas íntima-media puede ser causado por otros mecanismos fisiopatogénicos. Por otro lado, el IMT está fuertemente asociado con la edad, por lo que la hipertensión arterial y el crecimiento de la placa ocurre longitudinalmente a lo largo del eje de flujo de la carótida a una tasa dos veces más rápido que el engrosamiento, lo que puede hacer un TPA más sensible como medida de aterosclerosis, en relación con la capacidad discriminativa de la desviación estándar de la precisión del traductor.

En los últimos años se han informado varios estudios que muestran la superioridad del TPA, en comparación con el IMT y con el puntaje de calcio. Una comunicación muy importante es el estudio prospectivo Tromsø<sup>34</sup> de 6584 participantes en prevención primaria, a los que se les midió TPA e IMT en la arteria carótida derecha. En su informe después de 9.6 años de seguimiento, se demostró que el IMT inicial a nivel de la carótida común no predice IM, mientras que el IMT a nivel del bulbo sí fue predictivo, mientras que el TPA fue superior. Luego de completar el seguimiento, encontraron que el IMT no fue predictor de accidente cerebrovascular isquémico, mientras que el TPA fue superior.

La superioridad del TPA frente al IMT para predecir un evento cardiovascular fue también demostrada por Adams,<sup>35</sup> quien comparó la capacidad de TPA con el puntaje de PROCAM y la determinación de IMT para predecir un evento coronario en paciente de prevención primaria. Las evaluaciones carotídeas fueron realizadas en ambas carótidas en los 2361 pacientes; el autor concluye que el TPA es superior a PROCAM o el IMT en predecir un evento cardiovascular, por lo que recomienda la determinación del TPA en pacientes mayores de 35 años.

La superioridad del TPA sobre el IMT está basado en los siguiente dos ítems centrales: primero, la idea generalizada de que el IMT representa "aterosclerosis preclínica" es un concepto erróneo, ya que el IMT puede estar aumentado por hipertrofia hipertensiva;<sup>36,37</sup> segundo, existe una causa técnica, dado que la resolución del equipo para IMT es de ~0.3 mm, mientras que la variación anual es de ~0.15 mm, por

lo que el cambio no se puede medir en los individuos en marcos de tiempo clínicamente significativos. Por otro lado, en el TPA los cambios en promedio son  $\sim 10 \text{ mm}^2$ , por lo que la progresión o regresión se puede medir fácilmente en cuestión de meses.<sup>12</sup> El otro motivo técnico es que hay dos formas principales para medir el IMT: en la pared del fondo de la carótida común distal en un sitio elegido deliberadamente para evitar la placa, o en diversos sitios de la carótida, incluido el bulbo, y que incluye el espesor de la placa en la medición. El no distinguir estos dos enfoques, en los estudios que informaron el uso de IMT, ha causado una gran confusión.<sup>32</sup> En el estudio Tromsø, el único a gran escala en el que se midieron tanto IMT como TPA, el IMT común distal no predijo el IM al momento de la visita de seguimiento de seis años,<sup>38</sup> mientras que el IMT en el bulbo (incluida la medición de IMT donde existe alta chance de presentar placa) fue un predictor superior; lo mismo sucedió con el accidente cerebrovascular, ya que el IMT no predijo el riesgo, pero sí el TPA lo predijo fuertemente.

### El TPA es mejor predictor que el puntaje de calcio coronario

Como previamente fue resaltado, la determinación del TPA es una técnica fácil, más rápida y menos costosa sin el riesgo de exposición a la radiación si se compara con el puntaje de calcio coronario, lo que limita el seguimiento intensivo del paciente de alto riesgo. El otro beneficio que presenta el TPA es que puede identificar cualquier placa aterosclerótica calcificada y no calcificada con una precisión axial de resolución de menos de 0.3 mm, mientras que el puntaje de calcio coronario depende de si la placa de aterosclerosis ha comenzado su proceso de calcificación. Así, desde el punto de vista de la utilidad clínica, un resultado negativo de área de placa carotídea es superior a un puntaje de calcio coronario de 0 para descartar enfermedad coronaria subyacente. Por ello, el uso de TPA debería ser primero, ya que las placas se detectan antes, se acorta la brecha entre la detección de riesgos y el tratamiento y se puede controlar con más precisión en la mayoría de los sujetos, ya que rara vez el TPA subestima la magnitud del puntaje de calcio coronario.<sup>39</sup>

Además, el TPA también permite detectar el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, que está mucho menos documentada con el puntaje de calcio coronario.

### Estratificación de RCV basado en daño vascular

La aterosclerosis carotídea, detectable por ultrasonografía de alta resolución, se reconoce en la actualidad como un marcador de aterosclerosis ge-

neralizada. Aun antes que se logren visualizar las placas de ateroma, la ultrasonografía carotídea permite medir el grosor de las capas internas y media de la pared arterial, cuyo aumento es un fenómeno precoz que precede a la formación de las placas de ateroma. Esto le confiere a la ultrasonografía la capacidad para revelar la frecuencia y progresión de la aterosclerosis en estudios seriados, la relación entre esta y algunos factores aterogénicos y cualquier modificación de los FRC por efecto de intervenciones farmacológicas. Un estudio que incluyó a 13 145 pacientes llevó a cabo un análisis estadístico, considerando los FRC de forma aislada y los FRC junto a la presencia de placa. Así, incluyendo en el modelo tanto el IMT como la presencia de placas de aterosclerosis, se consiguió una mejora en el área bajo la curva, pasando de 0.742 (FRC tradicionales) a 0.755 con el nuevo modelo.<sup>29</sup>

Simon y col.,<sup>30</sup> por otro lado, evaluaron los estudios prospectivos de población general, de mediana edad a anciana, en quienes determinaron la asociación entre IMT (establecido por ultrasonido modo B) y RCV. Luego del análisis concluyeron: 1) el IMT fue un predictor independiente, pero modesto, de evento coronario; 2) el IMT fue un predictor independiente de accidente cerebrovascular, y 3) la predicción del IMT en eventos coronarios fue inferior, en comparación con la determinación de la placa carotídea, posiblemente porque esta última es más representativa de aterosclerosis.

Otro estudio encontró que el IMT en las carótidas común e interna se asociaba de manera similar con los factores de riesgo de Framingham.<sup>31</sup> Sin embargo, el IMT de la carótida interna se vinculó más fuertemente con la presencia de ECV sintomática, la edad y el sexo. No existió una buena correlación con el aumento de los valores de colesterol total, que es el factor clínico de mayor consideración. Un estudio que definió la placa como  $\text{IMT} > 1.5 \text{ mm}$  y la ausencia de placa como  $\text{IMT} < 1.5 \text{ mm}$  confirmó que el IMT de las carótidas común e interna eran predictores independientes de eventos cardiovasculares.<sup>32</sup> Estos resultados también fueron confirmados por Inaba y col.<sup>33</sup> en un metanálisis al comparar la presencia de placa de aterosclerosis carotídea e IMT, medidos por ultrasonido modo B, para predecir un evento coronario. La investigación involucró a 11 estudios (54 336 pacientes) y demostró que la presencia de placa de aterosclerosis carotídea, en comparación con el IMT, tiene superioridad diagnóstica para predecir eventos coronarios futuros.

Nuestro laboratorio evaluó el efecto de incorporar el TPA en el algoritmo de Framingham, utilizando el índice de masa corporal.<sup>40</sup> Evaluamos 2035 pacientes del consultorio de prevención primaria y encontramos

que, al incorporar TPA, un 24.1% de los pacientes fue estratificado en una categoría de riesgo superior, mientras que el 13.6% fue estratificado a una categoría de riesgo menor (Figura 2). Esta reestratificación de riesgo permite optimizar el tratamiento, principalmente a aquellos pacientes a los cuales otros algoritmos subestimaban el riesgo.

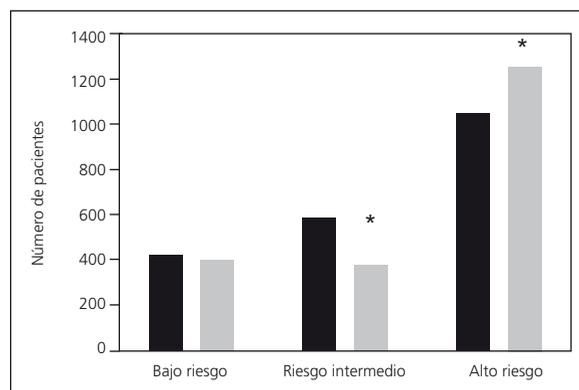


Figura 2. Distribución de categoría de riesgo por puntaje de Framingham (barras negras) vs. posttest con TPA (barras blancas). \*  $p < 0.05$  vs. puntaje de Framingham.

## Disminuir área de placa de aterosclerosis para mejorar la salud vascular

No hay duda de que disminuir la colesterolemia a valores recomendados reduce el riesgo de ECV, pero aún no es suficiente. Hoy considerar que disminuir la colesterolemia es suficiente para reducir la progresión de la aterosclerosis es erróneo. Sachdeva y col.<sup>41</sup> informaron que el 77% de los pacientes ingresados a la unidad coronaria presentaba valores de LDLc normales, el 45% presentaba niveles de HDLc por encima del valor normal, y el 61% tenía triglicéridos en valores normales. Estos datos demuestran claramente que la dislipidemia no es el único factor de riesgo que controlar. Otros factores, tales como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la obesidad y el sedentarismo, entre otros, también promueven la progresión de la aterosclerosis.

Diferentes estudios han determinado el riesgo genético cardiovascular,<sup>42</sup> y demostraron que, en pacientes con alto riesgo, el tratamiento con estatinas disminuía un 48% la incidencia de eventos, mientras que en aquellos con riesgo bajo o intermedio solo un 13% y 29%, respectivamente;<sup>43,44</sup> esto indica que no es suficiente determinar la colesterolemia y tener controlados otros factores de riesgo para disminuir al máximo el RCV de un paciente. Como consecuencia de ello, evaluamos el crecimiento del TPA en pacientes con antecedentes familiares de evento cardiovascular prematuro, en comparación con aquellos que no tenían dichos antecedentes

familiares,<sup>45</sup> en ausencia de otro factor de riesgo modificable. De manera interesante, a pesar de no presentar otros factores de riesgo, los pacientes con antecedentes familiares tenían un 86% más de TPA, en comparación con los controles (Figura 3A). Luego, para evaluar si esa diferencia entre grupos se mantenía al agregar un factor de riesgo, evaluamos la diferencia del TPA entre pacientes que solo presentaban hipertensión asociada con los antecedentes familiares de eventos cardiovasculares precoces (Figura 3B). Nuevamente, en presencia de hipertensión arterial, los pacientes con antecedentes familiares manifestaban un 77% más TPA que los sujetos solo hipertensos, lo que sugiere que los pacientes con antecedentes familiares, y en ausencia de factores de riesgo clásicos, tienen la posibilidad de presentar TPA y, consecuentemente, un RCV que indique nuevo esquema terapéutico.

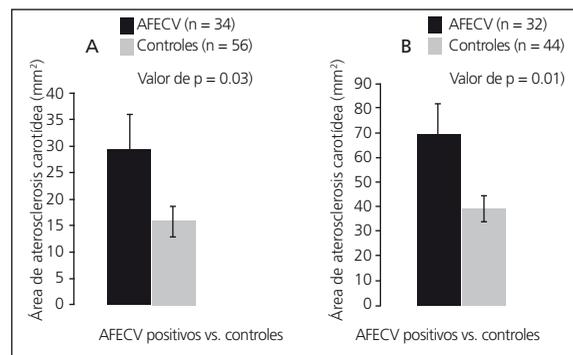


Figura 3. Comparación de carga de TPA en pacientes con: A) Antecedentes familiares de eventos cardiovasculares positivos vs. controles, en ausencia de todos los factores de riesgo tradicionales, y B) pacientes hipertensos con antecedentes familiares de eventos cardiovasculares positivos vs. controles y ausencia de otros factores de riesgo tradicionales.

Por ello, consideramos que es necesario controlar los factores de riesgo, pero también evaluar la progresión del área total de aterosclerosis es un requisito para determinar si nuestra terapia reductora de eventos cardiovasculares es eficaz.

## Conclusión

La aterosclerosis es la causa principal de mortalidad y morbilidad cardiovascular. Actualmente, las estrategias indicadas no logran reducir en forma importante los eventos cardiovasculares y, en realidad, muchos pacientes que presentan un evento cardiovascular tienen factores de riesgo clásicos controlados. Es de notar que los factores de riesgo clásicos que controlamos promueven la aterosclerosis, causa principal del evento cardiovascular, pero se realiza poco esfuerzo para determinar el volumen de la placa de ateroma y su progresión sobre la

base del tratamiento. Las técnicas desarrolladas para cuantificar la aterosclerosis, en la actualidad, son el puntaje de calcio coronario, la medición del IMT carotídeo, la determinación del TPA y la determinación del volumen de la lesión aterosclerótica.

Existe información suficiente que demuestra que los algoritmos actuales que establecen el RCV son ineficaces, sin que identifiquen una proporción importante de pacientes con alto riesgo y, conse-

cientemente, privándolos de ser beneficiados por la terapia apropiada. Seguramente, la evaluación de la salud vascular, mediante la determinación de la aterosclerosis carotídea y su incorporación en el algoritmo de riesgo de eventos cardiovasculares, sea una maniobra apropiada para observar, de manera prospectiva, una disminución en la carga de aterosclerosis y, en consecuencia, la reducción de los eventos cardiovasculares.

## Bibliografía

- Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, et al. Statins and Intracerebral Hemorrhage: Collaborative Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 124(20):2233-2242, 2011.
- Romanens M, Ackermann F, Spence JD, Darioli R, Rodondi N, Corti R, et al. Improvement of cardiovascular risk prediction: time to review current knowledge, debates, and fundamentals on how to assess test characteristics. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 17(1):18-23, 2010.
- Spence JD, Hackam DG. Treating Arteries Instead of Risk Factors: A Paradigm Change in Management of Atherosclerosis. *Stroke* 41(6):1193-1199, 2010.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342(3):145-153, 2000.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360(9326):7-22, 2002.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 366(9497):1607-1621, 2005.
- Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 362(9386):782-788, 2003.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 359(21):2195-2207, 2008.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(6):580-591, 2008.
- Icaza G, Nunez L, Marrugat J, Mujica VN, Escobar MC, Jimenez AL, et al. Estimación de riesgo de enfermedad coronaria mediante la función de Framingham adaptada para la población chilena. *Rev Méd Chil* 137:1273-1282, 2009.
- Light KC, Brownley KA, Turner JR, Hinderliter AL, Girdler SS, Sherwood A, et al. Job Status and High-Effort Coping Influence Work Blood Pressure in Women and Blacks. *Hypertension* 25(4):554-559, 1995.
- Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid Plaque Area: A Tool for Targeting and Evaluating Vascular Preventive Therapy. *Stroke* 33(12):2916-2922, 2002.
- Nasir K, Michos ED, Blumenthal RS, Raggi P. Detection of high-risk young adults and women by coronary calcium and National Cholesterol Education Program Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 46(10):1931-1936, 2005.
- Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol* 41(9):1475-1479, 2003.
- Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MSV, et al., on behalf of the American Heart Association Expert Panel on Subclinical Atherosclerotic Diseases and Emerging Risk Factors and the Stroke Council. Criteria for Evaluation of Novel Markers of Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 119(17):2408-2416, 2009.
- Kivimaki M, Tabak AG, Batty GD, Ferrie JE, Nabi H, Marmot MG, et al. Incremental Predictive Value of Adding Past Blood Pressure Measurements to the Framingham Hypertension Risk Equation: The Whitehall II Study. *Hypertension* 55(4):1058-1062, 2010.
- Araujo AB, Hall SA, Ganz P, Chiu GR, Rosen RC, Kupelian V, et al. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J Am Coll Cardiol* 55(4):350-356, 2010.
- Tzoulaki I, Liberopoulos G, Ioannidis JP. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score. *JAMA* 302(21):2345-2352, 2009.
- Park ST, Kim JK, Yoon KH, Park SO, Park SW, Kim JS, et al. Atherosclerotic Carotid Stenoses of Apical versus Body Lesions in High-Risk Carotid Stenting Patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31(6):1106-1112, 2010.
- Jorstad HT, Colkesen EB, Minneboo M, Peters RJ, Boekholdt SM, Tijssen JG, et al. The Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) in a large UK population: 10-year follow-up in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur J Prev Cardiol* 22(1):119-126, 2015.
- Hense HW, Koesters E, Wellmann J, Meisinger C, Völzke H, Keil U. Evaluation of a recalibrated Systematic Coronary Risk Evaluation cardiovascular risk chart: results from Systematic Coronary Risk Evaluation Germany. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15(4):409-415, 2008.
- Bhopal R, Fischbacher C, Vartiainen E, Unwin N, White M, Alberti G. Predicted and observed cardiovascular disease in South Asians: application of FINRISK, Framingham and SCORE models to Newcastle Heart Project data. *J Public Health* 27(1):93-100, 2005.

- 23 Fransson EI, Nyberg ST, Heikkilä K, Alfredsson L, Björner JB, Borritz M, et al. Job Strain and the Risk of Stroke: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. *Stroke* 46(2):557-559, 2015.
- 24 Scheltens T, Verschuren WMM, Boshuizen HC, Hoes AW, Zuihthoff NP, Bots ML, et al. Estimation of cardiovascular risk: a comparison between the Framingham and the SCORE model in people under 60 years of age. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15(5):562-566, 2008.
- 25 de Ruijter W, Westendorp RGJ, Assendelft WJJ, den Elzen WPJ, de Craen AJM, le Cessie S, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ* 338(jan08\_2):a3083, 2009.
- 26 McGill HC, McMahan CA, Gidding SS. Preventing Heart Disease in the 21st Century: Implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Study. *Circulation* 117(9):1216-1227, 2008.
- 27 Hennerici M, Hülsbömer HB, Hefter H, Lammerts D, Rautenberg W. Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. *Brain* 110(3):777-791, 1987
- 28 Gepner AD, Young R, Delaney JA, Tattersall MC, Blaha MJ, Post WS, et al. Comparison of Coronary Artery Calcium Presence, Carotid Plaque Presence, and Carotid Intima-Media Thickness for Cardiovascular Disease Prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 8(1), 2015.
- 29 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* 55(15):1600-1607, 2010.
- 30 Simon A, Megnien JL, Chironi G. The Value of Carotid Intima-Media Thickness for Predicting Cardiovascular Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30(2):182-185, 2010.
- 31 Polak JF, Pencina MJ, Meisner A, Pencina KM, Brown LS, Wolf PA, et al. Associations of Carotid Artery Intima-Media Thickness (IMT) With Risk Factors and Prevalent Cardiovascular Disease: Comparison of Mean Common Carotid Artery IMT With Maximum Internal Carotid Artery IMT. *J Ultrasound Med* 29(12):1759-1768, 2010.
- 32 Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 365(3):213-221, 2011.
- 33 Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 220(1):128-133, 2012.
- 34 Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, Børnaa KH, Løchen ML, Njølstad I. Carotid Plaque Area and Intima-Media Thickness in Prediction of First-Ever Ischemic Stroke: A 10-Year Follow-Up of 6584 Men and Women: The Tromsø Study. *Stroke* 42(4):972-978, 2011.
- 35 Adams A. Carotid total plaque area is a better tool for risk stratification in primary prevention than the PROCAM-Score or the measurement of IMT. 2014.
- 36 Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, Pelizzoli S, Pontiggia G, Leonetti G, et al. Left ventricular concentric remodelling and carotid structural changes in essential hypertension. *J Hypertens* 14(12):1441-1446, 1996.
- 37 Linhart A, Garipey J, Giral P, Levenson J, Simon A. Carotid artery and left ventricular structural relationship in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 127(1):103-112, 1996.
- 38 Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Løchen ML, et al. Carotid Atherosclerosis Is a Stronger Predictor of Myocardial Infarction in Women Than in Men: A 6-Year Follow-Up Study of 6226 Persons: The Tromsø Study. *Stroke* 38(11):2873-2880, 2007.
- 39 Naqvi TZ, Mendoza F, Rafii F, Gransar H, Guerra M, Lepor N, et al. High prevalence of ultrasound detected carotid atherosclerosis in subjects with low Framingham risk score: potential implications for screening for subclinical atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr* 23(8):809-815, 2010.
- 40 Pérez HA, García NH, Spence JD, Armando LJ. Adding carotid total plaque area to the Framingham risk score improves cardiovascular risk classification. *Arch Med Sci* 12(3):513-520, 2016.
- 41 Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, Labresh KA, Smith SC Jr, Dai D, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J* 157(1):111-117, 2009.
- 42 García NH, Pérez HA, Spence JD, Armando LJ. Risk of Vascular Disease in Premenopausal Women With Diabetes Mellitus. *Clin Ther* 36(12):1924-1934, 2014.
- 43 Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield MJ, Devlin JJ, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *The Lancet* 385(9984):2264-2271, 2015.
- 44 Wannarong T, Parraga G, Buchanan D, Fenster A, House AA, Hackam DG, et al. Progression of Carotid Plaque Volume Predicts Cardiovascular Events. *Stroke* 44(7):1859-1865, 2013.
- 45 Atkins PW, Pérez HA, Spence JD, Muñoz SE, Armando LJ, García NH. Increased carotid plaque burden in patients with a family history of premature cardiovascular events in the absence of classical risk factors. *AMS-07635-2017-04* 2018. [En prensa].