

Utilidad de la ecografía carotídea en el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria y su posible valor pronóstico en pacientes con dolor torácico sometidos a ecocardiograma de esfuerzo



Doctorando:
Raúl Franco Gutiérrez

Directores:
María Generosa Crespo Leiro
Carlos González Juanatey

Tutora:
María Generosa Crespo Leiro

TESIS DOCTORAL



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Programa Oficial de Doctorado en Ciencias de la Salud

A CORUÑA 2019

Dña. MARÍA GENEROSA CRESPO LEIRO, Doctora en Medicina y Cirugía, Médico Adjunto del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Jefa de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco del Servicio de Cardiología en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Profesora Titular de Medicina de la Universidad de A Coruña, Coordinadora del Grupo de Investigación en Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco del Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC) y Jefa de grupo Centro Investigación biomédica en Red Cardiovascular (CIBERCV) en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

Certifica:

Que el trabajo contenido en la presente memoria y titulado:

Utilidad de la ecografía carotídea en el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria y su posible valor pronóstico en pacientes con dolor torácico sometidos a ecocardiograma de esfuerzo.

Que para optar al grado de Doctor presenta ***D. Raúl Franco Gutiérrez***, licenciado en Medicina y Médico Especialista en Cardiología ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las características precisas para su presentación y defensa como Tesis Doctoral.

A Coruña, 7 de mayo de 2019



Dra. María Generosa Crespo Leiro

D. CARLOS GONZÁLEZ JUANATEY, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario *Lucus Augusti* de Lugo, Profesor Asociado de Fisiología Humana de la Escuela Universitaria de Enfermería de la Universidad de Santiago de Compostela (Campus de Lugo), Patrono de la Fundación de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (FIDIS) y Responsable de investigación del Hospital Universitario Lucus Augusti de Lugo.

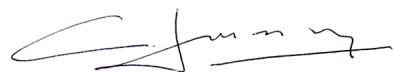
Certifica:

Que el trabajo contenido en la presente memoria y titulado:

Utilidad de la ecografía carotídea en el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria y su posible valor pronóstico en pacientes con dolor torácico sometidos a ecocardiograma de esfuerzo.

Que para optar al grado de Doctor presenta ***D. Raúl Franco Gutiérrez***, licenciado en Medicina y Médico Especialista en Cardiología ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las características precisas para su presentación y defensa como Tesis Doctoral.

Lugo, 7 de mayo de 2019



Dr. Carlos González Juanatey

A mis padres

Esta tesis doctoral no sería posible sin el apoyo de muchas personas a las que me gustaría dar mi más profundo y sincero agradecimiento:

- ▶ A mis directores de tesis por sus comentarios en todo el proceso de elaboración de éste trabajo, sus sabios consejos y sus atinadas correcciones.
- ▶ A todos mis compañeros de trabajo, desde que era residente en el Complejo Hospitalario de A Coruña hasta la actualidad en el Hospital Universitario *Lucus Augusti*, por sus ánimos y por ayudarme a mejorar todos los días como médico y como persona.
- ▶ A mi anterior jefe el Doctor Castro Beiras por todas sus enseñanzas (D.E.P.).
- ▶ A mis maestros del Hospital Álvarez Buylla de Mieres por mostrarme todo aquel maravilloso mundo que se escondía tras la práctica clínica .
- ▶ A mis amigos, tanto del ámbito hospitalario como fuera del mismo, por todo lo que me habéis dado y siempre a cambio de nada.
- ▶ A mi hermana Virginia por ser un constante apoyo desde mi niñez, por iluminarme en el camino de la vida, la medicina y la investigación científica y por su confianza ciega en mí.
- ▶ A mi madre Ana y a mi abuela María por ser un pilar fundamental en mi vida y por enseñarme lo que es la bondad, la honestidad, el esfuerzo y el sacrificio.
- ▶ A Leo por su infinita paciencia, por su apoyo incondicional y por haber estado dispuesta a embarcarse conmigo en esta aventura que es la vida.
- ▶ Y finalmente a mi padre Elías porque, aunque ya hace tiempo que te has ido, sigues estando presente en mi corazón. Sin ti nunca hubiera llegado a ser lo que soy. Espero que dónde estés te sientas orgulloso de mi (D.E.P.).

RESUMEN:

Antecedentes: existen pocos datos sobre la utilidad de la ecografía carotídea para predecir presencia y extensión de enfermedad coronaria (EAC) en sujetos a los que se realizó una prueba de detección de isquemia ni para predecir eventos cardiovasculares tras una coronariografía.

Métodos: estudio observacional retrospectivo de pacientes sometidos a ecocardiograma de esfuerzo (EE), ecografía carotídea y coronariografía. Para la valoración de la presencia y extensión de la EAC se excluyeron sujetos con enfermedad vascular previa. Se definió EE positivo como desarrollo de isquemia con el esfuerzo. El grosor de la íntima media carotídea (GIMC) y la definición de placa carotídea (PC) se realizaron según consensos internacionales. Se consideró EAC como estenosis mayor o igual al 50%, la extensión como número de vasos enfermos y evento adverso como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular.

Resultados: la presencia de PC se asoció a presencia y extensión de EAC en los 156 sujetos sin enfermedad vascular previa (odds ratio [OR] de 2,95; intervalo de confianza [IC] al 95% 1,25-6,93; $p = 0,013$ y $OR = 1,75$; IC al 95% 1,20 - 2,55 para extensión; $p = 0,004$). La adición de la PC al EE no mejoró la capacidad diagnóstica de EAC. La PC predijo eventos adversos en los 390 sujetos cateterizados (Hazard ratio = 2,36; IC al 95% 1,02 - 5,44; $p = 0,044$). No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos al analizar el GIMC.

Conclusiones: la ecografía carotídea aporta información diagnóstica adicional en sujetos sometidos a EE e información pronóstica en sujetos sometidos a coronariografía.

ABSTRACT:

Background: There are few data regarding carotid echography usefulness in the diagnosis or assessment of coronary artery disease (CAD) extension in patients undergoing non-invasive cardiac test. Moreover, there are also few data regarding carotid echography as a marker of adverse cardiovascular events after a coronary angiography.

Methods: observational and retrospective study of patients submitted to coronary angiography after the performance of a treadmill exercise echocardiography (EE) and carotid ultrasonography. Patients with previous vascular disease were excluded in the assessment of the relationship between CAD and carotid ultrasound. Positive EE was defined as exercise induced wall motion abnormalities. Carotid intima media thickness (CIMT) and CP were performed and defined according to international consensus. Significant CAD was defined as stenosis greater than or equal to 50% and CAD extension as number of vessels affected. Adverse event was defined as myocardial infarction, stroke or cardiovascular death.

Results: CP was associated with CAD presence (odds ratio [OR] = 2.95; 95 % confidence interval [CI] 1.25 - 6.93; $p = 0.013$) and CAD extension (OR = 1.75; 95 % CI 1.20 - 2.55; $p = 0.004$) in the 156 patients without vascular disease. CP addition to EE results did not improve CAD prediction. CP predicted adverse events in the 390 subjects submitted to a coronary angiography (Hazard ratio = 2.36; 95 % CI 1.02 - 5.44; $p = 0.044$). CIMT results were not significant.

Conclusions: carotid ultrasonography provides additional diagnostic information in patients submitted to EE and additional prognosis information in subjects undergoing coronary angiography.

RESUMO:

Antecedentes: hai poucos datos sobre a utilidade da ecografía carotídea para predicir a presenza e a extensión da enfermidade coronaria (EAC) en suxeitos aos que se lles realizou unha proba de detección de isquemia nin para predicir eventos cardiovasculares tras unha coronariografía.

Métodos: estudo observacional retrospectivo de doentes aos que se lles foron realizados un ecocardiograma de esforzo (EE), unha ecografía carotídea e unha coronariografía. Para a valoración da presenza e extensión da EAC excluíronse suxeitos con enfermidade vascular previa. Definiuse EE positivo como a aparición de isquemia co esforzo. O grosor da íntima media carotídea (GIMC) e a definción de placa carotídea (PC) realizáronse segundo os consensos internacionais. Considerouse EAC como estenose maior ou igual ao 50%, a extensión como número de vasos enfermos e evento adverso como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular ou morte cardiovascular.

Resultados: a existencia de PC asociouse a presenza e extensión de EAC nos 156 suxeitos sen enfermidade vascular previa (odds ratio [OR] de 2,95; intervalo de confianza [IC] ao 95% 1,25-6,93; $p = 0,013$ e $OR = 1,75$; IC ao 95% 1,20-2,55 para extensión; $p = 0,004$). A adición da PC ao EE non mellorou a capacidade diagnóstica de EAC. A PC predixo eventos adversos nos 390 doentes cateterizados (Hazard ratio = 2,36; IC ao 95% 1,02 - 5,44; $p = 0,044$). Non se acharon resultados estadísticamente significativos ao analizar o GIMC.

Conclusións: a ecografía carotídea achega información diagnóstica adicional en suxeitos aos que se realiza un EE e información pronóstica en doentes aos que se lles practica unha coronariografía.

A

- ACV:** Accidente CerebroVascular.
- AIT:** Accidente Isquémico Transitorio.
- APSI:** *Angina Prognosis Study in Stockholm* (estudio de pronóstico de angina en Estocolmo).
- ARA II:** Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II.
- ARIC:** *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (estudio de riesgo de aterosclerosis en comunidades).
- AUC:** *Area Under the Curve* (área bajo la curva).

B

- BHS:** *Bogalusa Heart Study* (estudio del corazón de Bogalusa).
- BRHS:** *British Regional Heart Study* (estudio británico del corazón).

C

- CAFES-CAVE:** *Carotid Femoral Morphology and Cardiovascular Events* (morfología femoral, carotídea y eventos cardiovasculares).
- CAPS:** *Carotid Atherosclerosis Progression Study* (estudio de la progresión de la aterosclerosis carotídea).
- CARDIA:** *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (desarrollo del riesgo de arteria coronaria en adultos jóvenes).
- CCCC:** *Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort Study* (estudio de cohorte cardiovascular de la comunidad Chin-Shan).
- CICCOR:** Cardiopatía Isquémica Crónica de Córdoba.
- CHS:** *Cardiovascular Health Study* (estudio de salud cardiovascular).
- CT:** Colesterol Total.
- cHDL:** *High Density Lipoprotein Cholesterol* (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad).
- cLDL:** *Low-Density Lipoprotein Cholesterol* (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad).
- CONFIRM:** *COronary CT Angiography EvaluatioN For Clinical Outcomes* (evaluación de la angiografía coronaria por tomografía computarizada para eventos clínicos).

D

- DIOCLES:** Descripción de la Cardiopatía Isquémica en el Territorio Español.
- DM:** Diabetes Mellitus.

E

- EAC:** Enfermedad Arterial Coronaria.
- EAS:** *Edinburgh Artery Study* (estudio arterial de Edimburgo).
- ECG:** Electrocardiograma.
- EE:** Ecocardiograma de Esfuerzo.
- EE. UU.:** Estados Unidos de América.

F

- FA:** Fibrilación Auricular.
- FATE:** *Firefighters and Their Endothelium Study* (estudio de bomberos y su endotelio).
- FC:** Frecuencia Cardiaca.
- FCMT:** Frecuencia Cardiaca Máxima Teórica.
- FEVI:** Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.
- FRCV:** Factores de Riesgo Cardiovascular.

III ÍNDICE DE ABREVIATURAS

G

- GIMC:** Grosor Íntima Media Carotídea.
GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events* (registro global de eventos agudos coronarios).

H

- HR:** *Hazard ratio*.
HVI: Hipertrofia de Ventrículo Izquierdo.
HTA: Hipertensión Arterial.

I

- IAM:** Infarto Agudo de Miocardio.
IC: Intervalo de Confianza.
ICP: Intervencionismo Coronario Percutáneo.
IDI: *Integrated Discrimination Improvement* (índice de mejoría de la discriminación).
IECAS: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina.
IMC: Índice de Masa Corporal.
IMPROVE: *Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population study* (estudio del grosor íntima media carotídea y su progresión como predictores de eventos vasculares en población europea de alto riesgo).

K

- KIHD:** *Kuopio Ischemic Heart Disease risk factors study* (estudio de factores de riesgo de enfermedad cardíaca isquémica de Kuopio).

L

- LILAC:** *Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County* (investigación longitudinal para la longevidad y el envejecimiento en el condado de Hokkaido).

M

- MDCS:** *Malmö Diet and Cancer Study* (estudio de la dieta y cancer en Malmö).
MET: *Metabolic Equivalent of Task* (equivalente metabólico).
MESA: *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (estudio multiétnico de aterosclerosis).

N

- NOMAS:** *Northern Manhattan Study* (estudio del norte de Manhattan).
NRI: *Net Reclassification Improvement* (índice de mejoría de la reclasificación).

O

- OFRECE:** Observación de Fibrilación Auricular y Enfermedad Coronaria en España.
OR: *Odds Ratio*.
OSACA2: *Osaka Follow-up Study for Carotid Atherosclerosis* (estudio de seguimiento de Osaka para la aterosclerosis carotídea).

P

- PAD:** Presión Arterial Diastólica.
PAM: Presión Arterial Media.
PAS: Presión Arterial Sistólica.
PET: *Positron Emission Tomography* (tomografía por emisión de positrones).
PPT: Probabilidad Pre-Test.

- R**
- RICORNA:** Riesgo Coronario de Navarra.
 - REGICOR:** *Registre Glroní del COR* (registro gerundense del corazón).
 - RMN:** Resonancia Magnética Nuclear.
 - ROC:** *Receiver Operating Characteristic* (característica operativa del receptor)
 - RR:** Riesgo Relativo.

- S**
- SCA:** Síndrome Coronario Agudo.
 - SCACEST:** Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del segmento ST.
 - SCASEST:** Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del segmento ST.
 - SCORE:** *Systematic COronary Risk Evaluation* (evaluación sistemática del riesgo coronario).
 - SHAPE:** *Screening for Heart Attack Prevention and Education* (screening para la prevención y educación del ataque cardiaco).
 - SIS:** *Segment Involvement Score* (puntuación de afectación del segmento).
 - SPECT:** *Single Photon Emission Computed Tomography* (tomografía computarizada de emisión monofotónica).
 - SYNTAX:** *SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery* (sinergia entre la intervención coronaria percutánea con taxus y la cirugía cardiaca).

- T**
- TC:** Tomografía Computarizada.
 - ^{99m}Tc:** Tecnecio-99m.
 - TFG:** Tasa de Filtrado Glomerular.
 - ²⁰¹Tl:** Talio 201.
 - ²⁰⁴Tl:** Talio 204.

- V**
- VTSVI:** Volumen TeleSistólico del Ventrículo Izquierdo.

I. AGRADECIMIENTOS
II. RESUMEN, ABSTRACT, RESUMO
III. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	3
1.2. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR	5
1.2.1. Introducción	5
1.2.2. Definición y utilidad de función de riesgo	5
1.2.3. Principales funciones de riesgo: ¿Cuál utilizar?	7
1.2.4. Limitaciones y barreras de las funciones de riesgo	8
1.2.5. Riesgo cardiovascular en función del sexo, edad y condiciones especiales	9
1.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NO INVASIVOS DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA	14
1.3.1. Introducción	14
1.3.2. Historia clínica	14
1.3.3. Pruebas básicas	16
1.3.4. Pruebas diagnósticas no invasivas	17
1.3.4.1. Principios básicos de las pruebas diagnósticas no invasivas	17
1.3.4.2. Ergometría	20
1.3.4.3. Ecocardiografía de estrés	22
1.3.4.4. Resonancia magnética nuclear cardíaca de estrés	26
1.3.4.5. Gammagrafía de perfusión miocárdica: tomografía computarizada con emisión monofotónica y tomografía por emisión de positrones	27
1.3.4.6. Coronariografía por tomografía computarizada	29
1.3.4.7. Técnicas híbridas y fusión de imágenes	30
1.3.4.8. ¿Qué prueba utilizar?	31
1.4. UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA CAROTÍDEA EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA	32
1.4.1. Introducción	32
1.4.2. Aspectos técnicos	34
1.4.2.1. Preparación del paciente y del equipo	34
1.4.2.2. Configuración del equipo	35
1.4.2.3. Protocolo de examen	36
1.4.2.4. Definición de grosor de la íntima media carotídea y placa carotídea	40
1.4.3. Valores de referencia del grosor de la íntima media carotídea	41
1.4.4. Asociación entre el grosor de la íntima media carotídea y placa carotídea con los factores de riesgo cardiovascular	42
1.4.5. Asociación del grosor de la íntima media carotídea y placa carotídea con enfermedad arterial coronaria prevalente e incidente	44
1.4.5.1. Asociación del grosor de la íntima media carotídea y eventos adversos cardiovasculares	44
1.4.5.2. Asociación entre placa carotídea y eventos adversos cardiovasculares	49
1.4.5.3. Grosor de la íntima media carotídea y placa carotídea en la predicción de riesgo cardiovascular	52
1.4.5.4. Comparación de los distintos segmentos carotídeos en la predicción del riesgo cardiovascular	56
1.4.5.5. Comparación del grosor de la íntima media carotídea frente a la placa carotídea en la predicción de riesgo cardiovascular	57
1.4.5.6. Parámetros carotídeos y pruebas invasivas y no invasivas para el estudio de enfermedad arterial coronaria	58
1.4.6. Utilidad de la ecografía carotídea para predecir eventos cardiovasculares en sujetos con enfermedad coronaria previa	87
1.4.7. Utilidad de la ecografía carotídea según las distintas guías de práctica clínica	89
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	95
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	101
3.1. HIPÓTESIS	103
3.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	103
3.2.1. Objetivo primario	103
3.2.2. Objetivos secundarios	104
4. MATERIAL Y MÉTODOS	107
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y ÁMBITO DE REALIZACIÓN	109
4.2. TRABAJO DE CAMPO	109
4.2.1. Ecocardiograma basal y ecocardiograma de esfuerzo	109
4.2.2. Ecocardiografía carotídea	111
4.2.3. Coronariografía	111

4.3. RECOGIDA DE DATOS	112
4.3.1. Recogida de datos basales	113
4.3.2. Recogida de variables efecto	115
4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	116
4.4.1. Análisis descriptivo	116
4.4.2. Análisis de factores predictores de presencia de enfermedad arterial coronaria, sensibilidad y especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud	117
4.4.3. Estudio de factores predictores de extensión coronaria y creación de modelos predictivos de extensión coronaria	117
4.4.4. Análisis de supervivencia y creación de modelos predictivos de supervivencia	118
4.5. ASPECTOS ÉTICOS	119
5. RESULTADOS	121
5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES	123
5.2. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE PRESENCIA DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA, SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD, VALORES PREDICTIVOS Y RAZONES DE VEROSIMILITUD	131
5.2.1. Análisis de factores predictores de presencia de enfermedad arterial coronaria	131
5.2.2. Ecocardiograma de esfuerzo aislado en pacientes sin enfermedad vascular	134
5.2.3. Ecocardiograma de esfuerzo y placa carotídea en pacientes sin enfermedad vascular	135
5.2.4. Ecocardiograma de esfuerzo no concluyente y placa carotídea en pacientes sin antecedentes de enfermedad vascular	136
5.2.5. Comparación del área bajo la curva en el ecocardiograma de esfuerzo aislado frente a ecocardiograma de esfuerzo y ecografía carotídea en pacientes sin antecedentes de enfermedad vascular	137
5.3. RECLASIFICACIÓN DE RIESGO SCORE EN SUJETOS CON ECOCARDIOGRAMA DE ESFUERZO DE BUEN PRONÓSTICO Y CORONARIAS SIN LESIONES SEGÚN LOS RESULTADOS DE LA ECOGRAFÍA CAROTÍDEA	139
5.4. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE PRESENCIA DE EXTENSIÓN DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA	140
5.4.1. Análisis subgrupo de riesgo intermedio-bajo	144
5.5. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE EVENTOS CARDIOVASCULARES	146
5.5.1. Características angiográficas, revascularización y tratamiento al alta de los sujetos	146
5.5.2. Análisis de factores predictores de eventos cardiovasculares en la población global (sin eventos en relación a vaso tratado)	147
6. DISCUSIÓN	155
6.1. ASOCIACIÓN ENTRE PARÁMETROS CAROTÍDEOS Y ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA EN SUJETOS SIN ENFERMEDAD VASCULAR PREVIA SOMETIDOS A ECOCARDIOGRAMA DE ESFUERZO	157
6.2. MEJORÍA DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DEL ECOCARDIOGRAMA DE ESFUERZO MEDIANTE LA ECOGRAFÍA CAROTÍDEA	164
6.3. RECLASIFICACIÓN DE SUJETOS SEGÚN PARÁMETROS CAROTÍDEOS	166
6.4. ASOCIACIÓN ENTRE PARÁMETROS CAROTÍDEOS Y EXTENSIÓN DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA EN SUJETOS SIN ENFERMEDAD VASCULAR PREVIA SOMETIDOS A ECOCARDIOGRAMA DE ESFUERZO	167
6.5. UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA CAROTÍDEA PARA PREDECIR EVENTOS CARDIOVASCULARES EN SUJETOS SOMETIDOS A CORONARIOGRAFÍA	179
6.6. IMPLICACIONES CLÍNICAS	187
6.7. LIMITACIONES	189
7. CONCLUSIONES	195
8. BIBLIOGRAFÍA	201
9. ANEXOS	227
ANEXO 1: DICTAMEN FAVORABLE DEL COMITÉ TERRITORIAL DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO	229
ANEXO 2: RESOLUCIÓN FAVORABLE DE LA CONVOCATORIA DE AYUDAS DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN LA XERENCIA DE XESTIÓN INTEGRADA DE LUGO, CERVO E MONFORTE AÑO 2015	230
ARTÍCULO 1	231
ARTÍCULO 2	239
ARTÍCULO 3	248

Introducción



1

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Desde el punto de vista epidemiológico, la cardiopatía isquémica es un problema de primera magnitud en nuestro entorno debido a su prevalencia, consumo de recursos y mortalidad ^{1,2}.

En Europa, la incidencia anual de ingresos por síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) varía entre 43 y 144 por 100 000 habitantes ³, cifra similar a la registrada en Estados Unidos de América (EE. UU.) siendo de 50 por 100 000 habitantes ^{4,5}. Si nos centramos en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), datos del registro multinacional *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) estiman una incidencia anual de 3 por 1000 habitantes ⁶. La prevalencia de angina estable en la población europea se sitúa entre 20 000 y 40 000 personas por millón de habitantes ², mientras que en EE. UU. se calcula que aproximadamente el 20,7% de la población padece esta enfermedad ⁷. En nuestro país, datos recientes del estudio Observación de Fibrilación Auricular y Enfermedad Coronaria en España (OFRECE) indican que el 4,9% de la población de 40 años o más presenta antecedentes de cardiopatía isquémica, definida como síndrome coronario agudo (SCA) documentado o revascularización coronaria, y el 2,6% tiene con seguridad angina estable según el cuestionario de Rose ⁸.

Datos recientes de la Organización Mundial de la Salud sitúan a la cardiopatía isquémica como la principal causa de mortalidad en el mundo estando a la cabeza de los motivos de fallecimiento tanto en países con ingresos medios como en países con ingresos altos y ocupando el tercer puesto en los países subdesarrollados solamente por detrás de infecciones respiratorias y enfermedades diarreicas ⁹. La mortalidad hospitalaria en pacientes con SCACEST no seleccionados en los registros nacionales de países europeos varía entre el 4,2 y el 13,5% ³ siendo la mortalidad registrada a los 6 meses de aproximadamente

1 ■ INTRODUCCIÓN

un 12% con tasas más elevadas en pacientes de mayor riesgo ¹⁰. En EE. UU. las cifras de mortalidad intrahospitalaria y al año se sitúan entre el 8,4 y el 11,1% y el 8,3 y el 14,0% respectivamente ⁴. La mortalidad intrahospitalaria del SCASEST es menor que la del SCACEST situándose entre el 3 y el 5% con tasas de mortalidad similares al SACEST a los 6 meses ^{4, 11}. En el caso de la angina estable, estudios observacionales estiman una tasa de mortalidad del 1,2 al 2,4% por año con incidencias anuales de mortalidad cardiaca del 0,6 al 1,4% y de infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal entre el 0,6 y el 2,7% ^{12, 13}. En nuestro medio, datos recientes del registro Descripción de la Cardiopatía Isquémica en el Territorio Español (DIOCLES) objetivan una mortalidad intrahospitalaria del 6,6% en el SCACEST y del 2,4% en el SCASEST con una mortalidad a los 30 días del 8,0 y 3,1% respectivamente y del 3,8% a los 6 meses incluyendo SCACEST, SCASEST y SCA no clasificable ¹⁴. No disponemos de datos sobre la mortalidad de la angina estable en España, el registro Cardiopatía Isquémica Crónica de Córdoba (CICCOR) realizado en sujetos con EAC estable, incluyendo pacientes con antecedente de SCA previo, muestra una tasa de mortalidad anual para una mediana de seguimiento de 11 años de 4,8% para la mortalidad total y 1,5% para la cardiovascular ¹⁵.

El aumento de la carga de enfermedad, unido al desarrollo tecnológico, aumenta el coste total de la enfermedad arterial coronaria (EAC). Para calcular los costes derivados de la misma se contabilizan los costes del control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), el gasto farmacéutico, hospitalización, intervencionismo coronario percutáneo (ICP), revascularización quirúrgica e implante de dispositivos en los pacientes con insuficiencia cardiaca secundaria a EAC. Según datos de EE. UU. el coste de la EAC en el año 2010, teniendo en cuenta el gasto directo e indirecto, ascendió a 177,1 billones de dólares ¹⁶. Los datos relativos a los costes de la EAC en nuestro país son escasos. Un estudio reciente en España evaluó las consecuencias clínicas y económicas en 1 020 pacientes con SCACEST y SCASEST. El coste medio por paciente fue de 14 069 euros (87% costes directos

y el 13% costes por pérdida de productividad). El coste medio por paciente con más de un evento fue 22 750 euros frente a 12 380 euros de los que presentaron un episodio único ¹⁷.

Si la EAC es importante por su prevalencia y el consumo de recursos, su síntoma guía, el dolor torácico, lo es aún más constituyendo uno de los principales motivos de consulta a los servicios de urgencias hospitalarios. En EE. UU. genera anualmente más de 5 millones de visitas y unos 2 millones de ingresos con la sospecha diagnóstica de SCA ¹⁸, mientras que en nuestro medio constituye el 3,0% de las consultas de atención primaria y entre un 6,1 y un 11,9% de la urgencias médicas dependiendo de las series ^{19,20}.

1.2. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

1.2.1. Introducción

Según la guías de la Sociedad Europea de Cardiología de prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica, el riesgo cardiovascular es la probabilidad que una persona tiene de sufrir un evento aterosclerótico cardiovascular durante un plazo definido. Por episodio cardiovascular se considera la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular o la arteriopatía periférica ^{21,22}.

1.2.2. Definición y utilidad de función de riesgo

Las funciones de riesgo son ecuaciones matemáticas que calculan la probabilidad de que un individuo presente el acontecimiento de interés (coronario, cerebrovascular, etc.), en un determinado intervalo de tiempo (generalmente 10 años), según el nivel de exposición a diferentes factores de riesgo que esa persona tenga ²³.

Cuando calculamos mediante las tablas o con una función de riesgo (por ejemplo la función *Systematic COronary Risk Evaluation* [SCORE]) que el riesgo cardiovascular de un sujeto es del 7%, se expresa que, de cien personas con idénticos

1 ■ INTRODUCCIÓN

FRCV (edad, sexo, presión arterial sistólica (PAS), colesterol total (CT), niveles de lipoproteínas de alta densidad (cHDL), consumo de tabaco) a los del individuo que tenemos en la consulta, siete morirán por enfermedad cardiovascular en los próximos 10 años. Sin embargo, desconocemos si la persona a la que estamos calculando el riesgo en ese preciso momento estará en el grupo de fallecidos o en el grupo de los supervivientes. En la práctica diaria, resulta difícil tanto informar del riesgo como que el paciente lo interprete adecuadamente. Este es el motivo por el que, además de comunicar esta probabilidad o riesgo absoluto y la categoría de riesgo a la que pertenece (bajo, intermedio, alto o muy alto), se utilizan otras formas para transmitir de manera eficaz el riesgo: el riesgo relativo (RR) y la edad vascular (**Figura 1**). El RR compara el riesgo absoluto del paciente con el de otro individuo de la misma edad y sexo con niveles ideales de FRCV, de modo que un paciente puede tener un riesgo del 8% mientras otra persona de su misma edad y sexo sin FRCV tiene un riesgo del 2%, es decir, el paciente tiene un riesgo 4 veces superior al que podría tener si tuviera los FRCV en un nivel ideal. La edad vascular corresponde a la edad a la que una persona con los FRCV en un nivel ideal alcanzaría el riesgo actual del paciente ²¹⁻²³.

Las guías recomiendan el cálculo del riesgo teniendo en cuenta la exposición a varios factores de riesgo, puesto que es necesario considerar al paciente en su totalidad y los factores interaccionan entre sí para determinar el riesgo ²¹⁻²³.

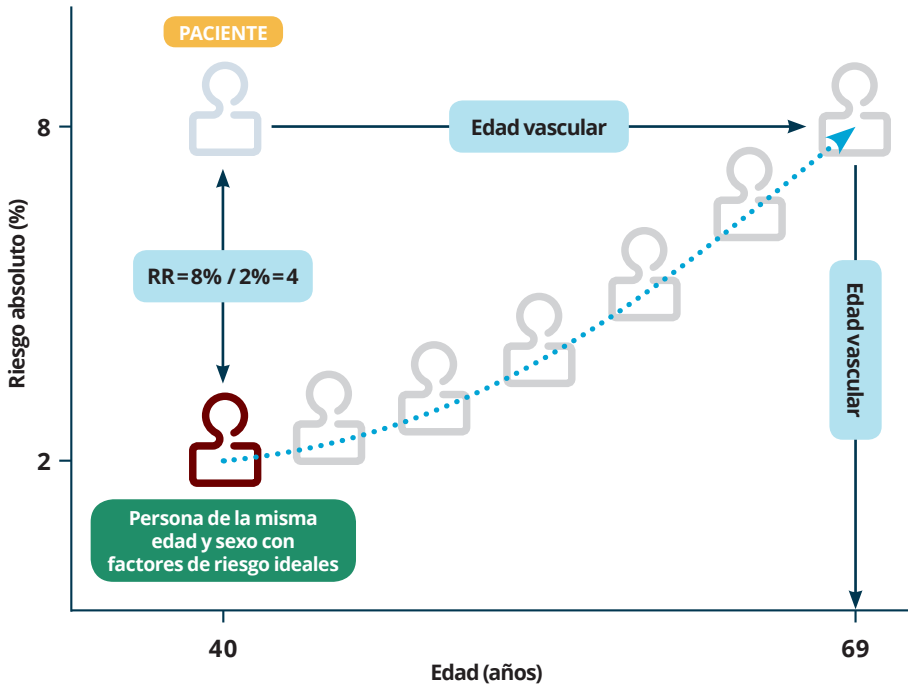


Figura 1: Representación gráfica del riesgo relativo (RR) y edad vascular. Adaptado de Elosua *et al.* ²³.

1.2.3. Principales funciones de riesgo: ¿Cuál utilizar?

Las primeras estimaciones de riesgo cardiovascular se obtuvieron de los datos derivados del estudio Framingham, aún vigentes en la actualidad ^{24, 25}. Es el estudio poblacional con mayor tiempo de seguimiento y el que más información ha proporcionado sobre los FRCV y su papel predictivo de eventos coronarios. En Europa, se ha elaborado la función SCORE a partir del análisis de distintos estudios de cohortes europeos estableciendo diferentes tablas según se considere al país de bajo o de alto riesgo ²⁶.

En España se han realizado diferentes calibraciones y validaciones de las funciones derivadas del estudio Framingham ²⁷. A partir de datos poblacionales de la Comunidad Autónoma de Cataluña y de la Comunidad Foral de Navarra se elaboraron las tablas del *Registre Glroní del COR* (REGICOR) ²⁸ y Riesgo Coronario de Navarra (RICORNA) ²⁹. Recientemente, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología de

prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica ²² y la adaptación española realizada por el Comité Español Interdisciplinar de Prevención Cardiovascular ³⁰ recomiendan la tabla SCORE (adaptada a países de bajo riesgo) para calcular el riesgo u otras funciones que hayan sido validadas a nivel local, teniendo en cuenta los valores de cHDL en la valoración del riesgo en individuos con un riesgo próximo al 5% a los 10 años y el cálculo del RR o de la edad vascular en sujetos jóvenes con riesgo absoluto inferior al 5%.

Existe un debate sobre cuál es la función de riesgo a utilizar en la práctica clínica ²³. La función ideal debería englobar todos los acontecimientos relevantes para el paciente con causas y tratamientos comunes considerando la incidencia de este grupo de enfermedades y la prevalencia de los FRCV en la población ²³. Actualmente en España se utilizan principalmente dos funciones ³⁰: SCORE ²², que estima el riesgo de mortalidad cardiovascular a 10 años en la población de 35-64 años, y Framingham-REGICOR ²⁸.

1.2.4. Limitaciones y barreras de las funciones de riesgo

La limitación más importante de las funciones de riesgo es su baja sensibilidad: una gran parte de los eventos adversos cardiovasculares se presentan en el grupo de sujetos con riesgo intermedio porque en él está incluido un gran porcentaje de la población ^{23,31}. En este sentido, diversos estudios han intentado identificar modificadores del riesgo cardiovascular con posible potencial de reclasificación, especialmente en el ya mencionado grupo de riesgo intermedio ²². Otro condicionante de las funciones es que el número de factores incluidos en las mismas es limitado, debiendo considerar otras características clínicas adicionales para contextualizar el perfil de riesgo del paciente ²³. Por otra parte, en las funciones no se suele tener en cuenta ni el tiempo de exposición a los diferentes FRCV considerados ni los tratamientos farmacológicos utilizados ²³. Finalmente, la mayoría de las funciones realizan una estimación del riesgo a 10 años y, puesto

que la edad es el principal determinante del riesgo, éste suele ser bajo en jóvenes y elevado en ancianos lo que puede conllevar un excesivo tratamiento farmacológico en los ancianos y una infraestimación del riesgo en jóvenes^{22,23}. Por ello, se han publicado funciones que estiman el riesgo a largo plazo (30 años y a lo largo de la vida)^{32,33} y de ahí la conveniencia de utilizar el RR y el cálculo de la edad vascular en individuos jóvenes en las guías de práctica clínica^{22,30}.

Pese a que las guías de práctica clínica recomiendan aplicar las funciones de riesgo con una recomendación clase I nivel de evidencia C^{22,30}, un estudio realizado en nuestro país entre 1390 médicos de atención primaria únicamente un 38% calculaba el riesgo en más del 80% de los sujetos con al menos un factor de riesgo cardiovascular³⁴. Los principales obstáculos aducidos por los profesionales para su realización fueron la falta de tiempo (81%), de calculadoras de riesgo informatizadas (19%), de funciones basadas en datos obtenidos en la población española (16%) y la falta de información sobre alguna variable necesaria para el cálculo del riesgo (15%). Además, la mitad de los entrevistados señalaron que los objetivos de control de riesgo cardiovascular no eran realistas y para un 71% existían demasiadas guías de prevención cardiovascular. Como consecuencia, un gran porcentaje de pacientes de alto riesgo no reciben tratamiento adecuado mientras que muchos de los individuos tratados no pertenecen a este grupo.

1.2.5. Riesgo cardiovascular en función del sexo, edad y condiciones especiales.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte entre las mujeres de países europeos²¹. Aunque el riesgo cardiovascular de las mujeres se encuentra aplazado aproximadamente 10 años respecto a los hombres, a largo plazo la mortalidad por enfermedad cardiovascular es mayor en el sexo femenino²².

La edad y el sexo masculino aumentan el riesgo cardiovascular y son variables no modificables utilizadas para el cálculo del mismo²⁶. La exposición a FRCV

1 ■ INTRODUCCIÓN

aumentan con la edad de forma que en estudios poblacionales en Finlandia entre un tercio y la mitad de las diferencias de riesgo cardiovascular entre las distintas edades se explican por la existencia de otros FRCV (CT, hipertensión arterial [HTA], índice de masa corporal [IMC] y presencia de diabetes mellitus [DM])³⁵. La edad es un marcador del tiempo de exposición a FRCV conocidos y desconocidos. Como ya hemos comentado, las personas jóvenes tienen un riesgo absoluto de sufrir un evento cardiovascular en los siguientes 10 años bajo a pesar de tener múltiples FRCV. Es por esta razón por la que surge el concepto de RR y edad vascular²².

La obesidad o el exceso de tejido adiposo se han asociado con aumento de presión arterial, la dislipemia, resistencia insulínica y DM, inflamación sistémica, estado protrombótico y la albuminuria, además de eventos cardiovasculares y mortalidad²². El aumento del IMC tiene una estrecha asociación con el riesgo de enfermedad cardiovascular, sin embargo existen autores que sugieren que no es la obesidad *per se* sino ciertas condiciones asociadas a las misma (la inactividad física y los FRCV), los causantes de ese exceso de riesgo cardiovascular naciendo el concepto de obesidad metabólicamente sana³⁶.

En pacientes con DM la enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de morbimortalidad, además las personas con DM tienen el doble de riesgo de enfermedad cardiovascular^{22,37}. El control intensivo de la HTA y la reducción de las concentraciones de colesterol disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares en este grupo de pacientes^{38,39}, y hay evidencia concluyente que un control glucémico adecuado reduce significativamente el riesgo de complicaciones diabéticas microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía)^{40,41} con una menor evidencia científica en el caso de eventos cardiovasculares^{41,42}. Estudios recientes indican que la inflamación de los vasos sanguíneos inducida por la hiperglucemia está involucrada en la persistencia de la disfunción vascular incluso después de que

se normalice la concentración de glucosa. Este fenómeno, denominado «memoria metabólica», puede explicar la progresión de las complicaciones macrovasculares y microvasculares a pesar de un control glucémico estricto de los pacientes con DM ⁴²⁻⁴⁴. La guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular en colaboración con la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes publicada en 2013 simplifica la estratificación del riesgo de enfermedad cardiovascular en la DM y la prediabetes ³⁷. Se reconoce que no todos los pacientes con DM, en especial momento del diagnóstico de DM o en caso de enfermedad de corta duración, tienen el mismo riesgo por lo que no se les atribuye indiscriminadamente un «equivalente de riesgo coronario». Esta consideración se tendrá en cuenta en caso de más de 10 años de enfermedad, cuando haya proteinuria o la tasa de filtrado glomerular (TFG) sea baja ^{22, 37}. También se señala y se documenta la escasa utilidad de los baremos de riesgo generales y los específicamente diseñados para la DM, tanto individualmente como en sus metanálisis. A esto hay que sumar el escaso valor pronóstico aditivo que aportan los numerosos biomarcadores y técnicas de imagen que se han estudiado ³⁷. Para la cuantificación del riesgo cardiovascular la guía, basada únicamente en opinión de expertos, concluye en clasificarlos en dos grupos bien delimitados: el grupo de riesgo muy alto, que abarcaría no solo a los que ya tienen alguna manifestación clínica de enfermedad cardiovascular sino también a los que tienen otros FRCV o lesión de órgano diana; y el grupo de riesgo alto donde se incluiría a los demás pacientes diabéticos. Respecto a los biomarcadores, la albuminuria es el único de especial utilidad en el diabético en relación con el riesgo cardiovascular, dejándose a la espera de nuevos datos las indicaciones de técnicas de imagen para detectar aterosclerosis (índice tobillo-brazo, detección del calcio coronario, angiografía coronaria por tomografía computarizada o grosor de la íntima media carotídea [GIMC]). La necesidad de buscar sistemáticamente enfermedad cardiovascular en pacientes asintomáticos sigue siendo discutible con una indicación IIb nivel de evidencia C ³⁷.

1 ■ INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedad renal crónica presentan un riesgo cardiovascular muy elevado independientemente de los FRCV convencionales. Existe una relación cuantitativa entre el riesgo cardiovascular y la TFG, de forma que los pacientes con función renal moderadamente afectada (TFG 30-59 ml/min/1,73 m²) tienen un riesgo entre 2 y 4 veces mayor que las personas sin insuficiencia renal, mientras que el riesgo aumenta de 4 a 10 veces con enfermedad renal estadio 4 (TFG 15-29 ml/min/1,73 m²) y de 10 a 50 veces en el estadio 5 (grado terminal, TFG menor de 15 ml/min/1,73 m² o diálisis) ⁴⁵.

Las técnicas de imagen pueden aportar datos adicionales para la estimación del riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes con riesgo moderado. Los ultrasonidos carotídeos, tomografía computarizada (TC) con haz de electrones, TC multicorte, el índice tobillo-brazo y la resonancia magnética nuclear (RMN) tienen el potencial de medir y monitorizar directa o indirectamente la aterosclerosis en personas asintomáticas; no está recomendado su realización en la práctica clínica habitual pudiendo ser considerado en caso de personas con riesgo cardiovascular próximo al umbral de decisión como modificador de riesgo (indicación IIb nivel de evidencia B), excepto la medición del GIMC (indicación de clase III nivel de evidencia A) aduciendo falta de estandarización en cuanto a la definición y la determinación del GIMC, baja reproducibilidad individual y alta variabilidad ²². En el caso de la TC, la presencia de EAC, la existencia de calcificación coronaria y la determinación de su severidad mediante la puntuación de Agatston es un marcador pronóstico independiente de riesgo cardiovascular ⁴⁶, no obstante el valor predictivo de eventos cardiovasculares del calcio coronario en sujetos de bajo riesgo añadido sigue sin demostrarse y debemos tener en cuenta la exposición a radiación y el coste de la prueba ²². Estudios poblacionales han demostrado una correlación entre la gravedad de la aterosclerosis en un territorio arterial y su implicación en otras arterias ⁴⁷. Asimismo, y como veremos posteriormente, la existencia de un aumento del GIMC y la existencia de placas carotídeas son predictores de eventos

cardiovasculares ^{47, 48}. Del mismo modo que la patología carotídea, la presencia de arteriopatía periférica a nivel de las extremidades inferiores condiciona la existencia de un riesgo cardiovascular elevado, de forma que existe una relación inversa entre el índice tobillo-brazo y el riesgo cardiovascular ⁴⁹.

Los nuevos biomarcadores tienen un valor adicional nulo o escaso en la estimación del riesgo cardiovascular siendo una indicación clase III nivel de evidencia B su determinación sistemática para refinar el cálculo del riesgo cardiovascular ²². Se han identificado dos grupos de biomarcadores sistémicos relevantes para el cálculo del riesgo: los inflamatorios (proteína C reactiva ultrasensible y el fibrinógeno) y los trombóticos (homocisteína y fosfolipasa asociada a lipoproteínas). Tanto la proteína C reactiva ultrasensible como el fibrinógeno son factores de riesgo que integran múltiples factores subyacentes al desarrollo de placas ateroscleróticas y con un efecto similar al de los FRCV más importantes ^{50, 51}. Sin embargo, ambos marcadores presentan una serie de limitaciones para la estimación del riesgo, por ejemplo la existencia de factores de confusión, ventana diagnóstica estrecha (poca precisión), falta de especificidad, de relación causal o dosis efecto, ausencia de estrategias terapéuticas específicas y costes elevados ^{50, 51}. En el caso de los biomarcadores trombóticos, la homocisteína constituye factor independiente de riesgo cardiovascular, si bien también es considerada como un marcador de segunda línea en el cálculo de riesgo cardiovascular porque la magnitud de su adición en el cálculo de riesgo es baja, no siempre constante debido a factores de confusión y poco coste-efectiva ⁵². La fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína ha surgido recientemente como marcador preciso y consistente y como un factor independiente de riesgo de rotura de placa y eventos aterotrombóticos, no obstante también se considera un marcador de segunda línea para la estimación de riesgo cardiovascular debido a la magnitud moderada de su efecto cuando se aplica en la población general y a las limitaciones o sesgos de los estudios publicados hasta la fecha ⁵³.

1.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NO INVASIVOS DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

1.3.1. Introducción

Los métodos disponibles para diagnóstico y la evaluación de la EAC incluyen la anamnesis, el examen físico, pruebas complementarias no cardíacas y pruebas cardíacas específicas para confirmar el diagnóstico de isquemia, identificar o descartar otras entidades asociadas o factores precipitantes, estratificar el riesgo asociado a la enfermedad y evaluar la eficacia del tratamiento. A pesar de los numerosos métodos para determinar tanto la existencia como la gravedad de la EAC, únicamente se logra un uso óptimo de los mismos cuando se considera en primer lugar la probabilidad pretest (PPT) de EAC, que están basadas en hallazgos clínicos sencillos ^{1,2}.

1.3.2. Historia clínica

La historia clínica sigue siendo la piedra angular en la valoración de pacientes con sospecha de EAC. No obstante, es necesario recurrir a pruebas objetivas para confirmar el diagnóstico, descartar otras posibles causas y evaluar la gravedad de la enfermedad subyacente ^{1,2}.

La caracterización del dolor se realiza según cuatro categorías: localización, carácter, duración y factores que exacerban o de alivian el mismo. La molestia causada por la isquemia miocárdica se suele localizar a nivel del tórax, habitualmente cerca del esternón, si bien también puede referirse en otras zonas, como en la comprendida entre el epigastrio y la mandíbula inferior o la dentadura, entre las escápulas o en una de las extremidades superiores hasta la muñeca y los dedos. Habitualmente se describe como una opresión, angustia, pesadez o sensación de ahogo, de dolor punzante o quemazón asociado a no a disnea, debilidad, náusea, quemazón, desasosiego o una sensación de fatalidad inminente. En ocasiones la disnea puede ser el único síntoma. La duración del dolor

o malestar no suele ser superior diez minutos. De forma característica se identifican como síntomas desencadenantes o exacerbadores el aumento del ejercicio o el estrés emocional, mientras que el dolor desaparece rápidamente después de unos minutos cuando cesan dichos factores desencadenantes o se aplican nitratos por vía bucal o sublingual ^{1,2}.

En base a las características previamente descritas Diamond clasificó el dolor torácico como típico (malestar torácico retroesternal de naturaleza y duración típicas, provocado por el esfuerzo o el estrés emocional y que se alivia en unos minutos con reposo o nitratos); dolor anginoso atípico o probable (si cumple dos de las tres características) o dolor no anginoso (ausencia de las características anteriores) ⁵⁴. La graduación de la gravedad de los síntomas se realiza según la clasificación de la Sociedad Cardiovascular Canadiense que se resume en la **Tabla 1** ⁵⁵.

La presentación clínica del SCA incluye una gran variedad de síntomas aunque tradicionalmente se han distinguido las siguientes presentaciones clínicas: dolor anginoso prolongado (más de veinte minutos) en reposo, angina de nueva aparición con intensidad clase II o III de la Sociedad Cardiovascular Canadiense (o angina *de novo*), desestabilización reciente de una angina previamente estable con características de angina como mínimo de clase III (o angina *in crescendo*) según la Sociedad Cardiovascular Canadiense y Angina post IAM ⁵⁶.

El examen físico de un sujeto con sospecha de EAC es habitualmente inespecífico o normal. Su importancia radica en la identificación de enfermedades potencialmente causantes de la sintomatología como anemia, HTA, valvulopatías, miocardiopatía hipertrófica obstructiva o arritmias y de comorbilidades tales como alteraciones tiroideas, enfermedad renal y DM. Se recomienda calcular el IMC y explorar la presencia de enfermedad vascular no coronaria, que podría ser

1 INTRODUCCIÓN

asintomática (palpación de pulsos periféricos y auscultación carotídea y femoral, además de valorar el índice tobillo-brazo). Finalmente, debemos intentar reproducir los síntomas por medio de la palpación puesto que este hecho disminuye la probabilidad de que sea de etiología isquémica ^{1,2}.

Clase I	La actividad física habitual, como caminar y subir escaleras, no produce angina. Aparece angina con ejercicio extenuante, rápido o prolongado durante el trabajo o el ocio
Clase II	Ligera limitación de la actividad habitual. Aparece angina al caminar o subir escaleras rápidamente, caminar o subir escaleras después de las comidas, con frío, viento o estrés emocional o solo a primera hora de la mañana; al caminar más de dos manzanas (equivalente a 100 - 200 m) en terreno llano o subir más de un piso de escaleras a paso normal y en condiciones normales
Clase III	Marcada limitación de la actividad física habitual. Aparece la angina al caminar una o dos manzanas en terreno llano o subir un piso de escaleras en condiciones y paso normales
Clase IV	Incapacidad para desarrollar cualquier actividad física sin angina. El síndrome anginoso puede estar presente en reposo

Tabla I: Clasificación de la gravedad de la angina según la Sociedad Cardiovascular Canadiense. Adaptado de Campeau *et al.* ⁵⁵.

1.3.3. Pruebas básicas

La valoración integral del paciente; atendiendo al estado de salud, la presencia de comorbilidades y la calidad de vida; es fundamental para el abordaje diagnóstico y terapéutico. En el caso que la valoración inicial indique que la estrategia de revascularización es una opción poco factible, se reducen las pruebas diagnósticas a un mínimo clínicamente indicado pudiendo instaurarse un tratamiento farmacológico óptimo, que puede incluir fármacos antianginosos, incluso cuando el diagnóstico de EAC no esté totalmente establecido ^{1,2}.

En caso de sospecha de SCA las pruebas básicas incluyen la realización de un electrocardiograma (ECG), que permitirá la clasificación de SCASEST o SCACEST, y en un segundo tiempo la seriación de marcadores de daño miocárdico que permitirán establecer una estrategia de reperfusión urgente, precoz o la realización de una prueba de estratificación de riesgo ⁵⁶. En pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica estable las pruebas para una valoración de comorbilidades incluyen ^{1,2}:

- ▶ **Hemograma completo:** con recuento total de glóbulos blancos, hemoglobina y plaquetas.
- ▶ **Bioquímica sanguínea:** con glucemia en ayunas, hemoglobina glicosilada, perfil lipídico, hepático, función tiroidea en caso de sospecha de alteración, creatinina y TFG.
- ▶ **Monitorización electrocardiográfica ambulatoria:** cuando el cuadro clínico haga sospechar una arritmia paroxística o angina vasoespástica.
- ▶ **Ecocardiografía en reposo:** para determinar alteraciones en la estructura y función cardíaca.
- ▶ **Radiografía de tórax:** en casos de presentación atípica, sospecha de enfermedad pulmonar o insuficiencia cardíaca

1.3.4. Pruebas diagnósticas no invasivas

1.3.4.1. Principios básicos de las pruebas diagnósticas no invasivas

En pacientes con sospecha de EAC la guía de la Sociedad Europea de Cardiología sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable recomiendan una estrategia escalonada². El primer paso comienza con la valoración de la probabilidad de la presencia de EAC (o PPT) mientras el segundo paso consiste en la realización de pruebas no invasivas para establecer el diagnóstico de cardiopatía isquémica o aterosclerosis subclínica (normalmente mediante ultrasonidos carotídeos o cálculo del índice tobillo-brazo y pruebas de detección de isquemia no invasivas) en pacientes con una PPT intermedia. Una vez se ha establecido el diagnóstico de cardiopatía isquémica, se instauro tratamiento médico óptimo y se estratifica el riesgo de eventos posteriores, normalmente basado en las pruebas no invasivas disponibles para seleccionar a los pacientes que podrían beneficiarse de pruebas invasivas y revascularización. En algunos casos, dependiendo fundamentalmente de la gravedad de los síntomas pero también de otros estudios como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), se puede realizar una angiografía coronaria invasiva precoz con evaluación de la importancia de la estenosis

1 ■ INTRODUCCIÓN

y proceder a la revascularización, omitiéndose los pasos dos y tres². La guía de la Asociación Americana del Corazón coincide en la utilización de un abordaje por pasos considerando la evaluación clínica inicial, la PPT y otros factores relevantes para establecer la probabilidad de EAC y posteriormente realizar pruebas invasivas o no invasivas para confirmar el diagnóstico y establecer el pronóstico¹.

El valor clínico de un prueba diagnóstica viene determinado por la sensibilidad y especificidad del test, el beneficio potencial de hacer un diagnóstico correcto y el potencial daño de realizar un diagnóstico erróneo, existiendo una interdependencia entre la PPT y el rendimiento de los métodos diagnósticos de los que disponemos. Las pruebas de imagen no invasivas para el diagnóstico de cardiopatía isquémica tienen una sensibilidad y una especificidad del 85% aproximadamente. Por este motivo se recomienda no realizar la prueba en pacientes con una PPT menor del 15% asumiendo que están todos sanos puesto que genera menos diagnósticos incorrectos y no realizar una prueba diagnóstica en pacientes con PPT mayor al 85% considerando que están todos enfermos. La interpretación de las pruebas no invasivas requiere un enfoque bayesiano para el diagnóstico, basado en la integración de la PPT y el resultado de la prueba diagnóstica, generando así una estimación post-test de las probabilidades de padecer la enfermedad para un paciente dado^{2,57}. La guía de la Asociación Americana del Corazón coincide en la mayor utilidad y coste-efectividad de las pruebas no invasivas en sujetos con PPT intermedia, sin embargo no establece específicamente en que porcentajes de probabilidad pretest se consideraría probabilidad intermedia y recomienda la realización de ergometría en pacientes de bajo riesgo en los que se considere necesario pruebas adicionales si pueden realizar esfuerzo físico y tienen un ECG interpretable (indicación IIa nivel de evidencia B) y una TC coronaria o ecocardiograma de estrés farmacológico (ambas indicación IIa nivel de evidencia C) en caso contrario. Otra opción, recomendada con menor nivel de evidencia, es la medición del calcio coronario (indicación IIb nivel de evidencia C)¹.

El primer modelo de PPT de EAC fue desarrollado por Diamond y Forrester en 1979⁵⁸, en él a partir de datos de estudios transversales y de autopsias se estableció la probabilidad de EAC en pacientes entre 30 y 70 años teniendo en cuenta la edad, el sexo y el tipo de dolor. Un estudio multicéntrico reciente que aplicaba dicho modelo a la población europea, objetivó una sobrestimación de la probabilidad de EAC, especialmente en mujeres, realizándose una actualización del mismo y una extensión hacia edades superiores a 70 años⁵⁷. Este último modelo es el que se aplica en la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable². Además de los anteriores, se han desarrollado otros predictores más complejos para estimar la presencia de EAC, como el de Morise⁵⁹, Duke⁶⁰ o el *CO*ronary *R*isk *SCORE*⁶¹ con mayor número de variables (FRCV, hallazgos en ECG, historia familiar...). La comparación de los modelos entre sí concluye que el modelo actualizado de Diamond-Forrester puede ser el más útil desde el punto de vista práctico dada su simplicidad en el cálculo de la probabilidad de EAC (**Figura 2**)⁶¹.

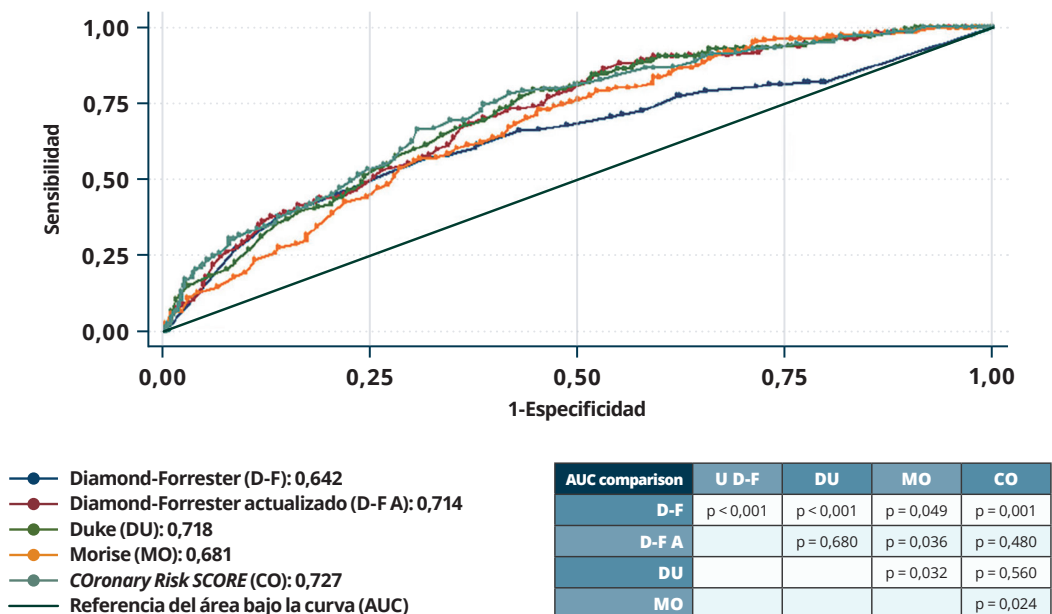


Figura 2: Curva *Reciever Operating Characteristic* (ROC) de los 5 modelos predictivos. Adaptado de Jensen *et al.*⁶¹.

1 INTRODUCCIÓN

En la **Tabla II** se representa la PPT de EAC según el modelo actualizado de Diamond-Forrester ⁵⁷:

- ▶ Los grupos de celdas blancas tienen una probabilidad de EAC inferior al 15%, no precisarían realización de prueba diagnóstica ².
- ▶ Los pacientes de las celdas verdes tienen una PPT de EAC de 15-65%, en estos casos se realizará un ECG de esfuerzo o, si es posible, una prueba no invasiva de inducción de isquemia con imagen como prueba inicial teniendo en cuenta el riesgo de radiación en pacientes jóvenes ².
- ▶ Los grupos con celdas naranja claro tienen un 66-85% de probabilidad de EAC por lo que se deben evaluar mediante una prueba de imagen funcional no invasiva ².
- ▶ Los grupos de celdas en color rojo tienen una PPT mayor del 85% pudiendo asumir la existencia de cardiopatía isquémica, este último grupo solo requiere la estratificación del riesgo ².

Edad	Angina típica		Angina atípica		Dolor no anginoso	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
30 - 39	59	28	29	10	18	5
40 - 49	69	37	38	14	25	8
50 - 59	77	47	49	20	34	12
60 - 69	84	58	59	28	44	17
70 - 79	89	68	69	37	54	24
> 80	93	76	78	47	65	32

Tabla II: Probabilidad clínica de EAC pre-test según modelo actualizado de Diamond-Forrester. Adaptado de Genders *et al.* ⁵⁷.

1.3.4.2. Ergometría

El ECG de esfuerzo de doce derivaciones en cinta sin fin o bicicleta ha sido la piedra angular para el diagnóstico de EAC por su sencillez y amplia disponibilidad y sigue siendo una opción útil en pacientes con probabilidad intermedia de EAC tanto en el escenario de la cardiopatía isquémica estable ^{1,2} como en sospecha de angina inestable ^{56, 62}. El máximo rendimiento diagnóstico se obtiene cuando el ECG de esfuerzo se suspende en caso de síntomas o signos eléctricos de isquemia

y debe realizarse sin la influencia de fármacos antiisquémicos. Existen numerosas revisiones y metanálisis publicados sobre la utilidad del ECG de esfuerzo para el diagnóstico de la EAC en el que se objetiva un rendimiento variable de la prueba dependiendo de los umbrales utilizados. Considerando como positiva un descenso del segmento ST mayor o igual a 1 mm con morfología horizontal o descendente a 80 ms del punto J, la sensibilidad y la especificidad para la detección de EAC significativa, definida como estenosis mayor o igual a un 50%, es de un 45-50% y 85-90% respectivamente ^{63, 64}. Además de la clínica y las alteraciones eléctricas existen otros factores que aumentan la precisión diagnóstica como la duración del ejercicio, la existencia de incompetencia cronotrópica, arritmias ventriculares, recuperación de la frecuencia cardíaca (FC) y disminución de la PAS o scores como el de Duke o Lauer ¹. Entre las limitaciones diagnósticas figura la necesidad de un ECG basal normal para la interpretación de la prueba, se debe alcanzar un 85% de la frecuencia cardíaca máxima teórica (FCMT) y la menor sensibilidad y especificidad en mujeres ^{1, 2}.

Desde el punto de vista pronóstico, el ECG de esfuerzo ha sido ampliamente validado como herramienta para la estratificación del riesgo en pacientes con sospecha o confirmación de EAC. Entre los marcadores pronósticos de la EAC se incluyen la capacidad de ejercicio, la caída o ausencia de aumento de la tensión arterial con el ejercicio (incremento de PAS menor a 120 mmHg con esfuerzo o descenso mayor de 10 mmHg respecto a la basal con el esfuerzo), la recuperación retrasada de la FC (descenso menor de 10-12 latidos por minuto en el primer minuto de la recuperación), la inducción de arritmias como la fibrilación o taquicardia ventricular y la respuesta isquémica, manifestada por síntomas y alteraciones en el ECG ^{1, 2}. La capacidad máxima de ejercicio es un marcador pronóstico consistente ⁶⁵ influenciado por la FEVI tanto basal como en ejercicio y otros factores tales como la edad, condición física, enfermedades asociadas y estado psicológico ⁶⁵. Existen varios métodos para estimar la capacidad de

1 INTRODUCCIÓN

ejercicio como la duración máxima del ejercicio, equivalentes metabólicos (METs) alcanzados, máxima carga de trabajo expresada en vatios, la FC máxima y el doble producto (FC multiplicada por PAS) ^{1, 2}. La aplicación de escalas como la escala de Duke ha demostrado ser un método eficaz para discriminar grupos de alto y bajo riesgo en pacientes con EAC ⁶⁶. En la **Tabla III** se resumen las características del score de Duke.

Score de Duke = Tiempo de ejercicio (minutos) - (5 x Desviación máxima del segmento ST en mm) - (4 x angina¹)	
Menor de -10	Alto riesgo (79% de supervivencia a 4 años)
De -10 a 4	Riesgo moderado (95% supervivencia a 4 años)
5 o más	Bajo riesgo (99% de supervivencia a 4 años)

¹ **No angina durante el ejercicio** = 0; **angina no limitante** = 1, **angina limitante** = 2

Tabla III: Score de Duke: fórmula y puntuación. Adaptado de Mark *et al.* ⁶⁶.

1.3.4.3. Ecocardiografía de estrés

La ecocardiografía de estrés consiste en la combinación de la ecografía bidimensional con ejercicio físico (ergometría con cinta sin fin o bicicleta), agentes farmacológicos (dobutamina, dipiridamol, ergobasina o adenosina) o estimulación con marcapasos ^{1, 2, 67, 68}. El ejercicio produce una situación más fisiológica que el estrés farmacológico y proporciona datos adicionales, como el tiempo y la carga del ejercicio e información sobre cambios en la FC, la presión arterial y en el ECG (por ejemplo, arritmias o cambios dinámicos en el segmento ST). Por ello, siempre que sea posible, es preferible realizar la prueba con ejercicio ^{1, 2}. La sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de EAC varía según el método utilizado; así en la ecocardiografía de esfuerzo diversos estudios muestran una sensibilidad de un 80-85% y una especificidad del 80-88%, la ecocardiografía de estrés con dobutamina tiene una sensibilidad del 79-83% y una especificidad del 82-86% mientras que la sensibilidad y la especificidad de la ecocardiografía de estrés con vasodilatadores es del 72-79% y del 92-95% respectivamente ^{1, 2, 67, 68}. Las respuestas normales e isquémicas de las distintas modalidades se representan en la **Tabla IV**.

Métodos de estrés	Regional		Global	
	Respuesta normal	Respuesta isquémica	Respuesta normal	Respuesta isquémica
Cinta sin fin	Incremento en la función post-ejercicio comparado con el reposo	Disminución en la función post-ejercicio comparado con el reposo	Disminución en el VTSVI Incremento de la FEVI	Aumento en el VTSVI Disminución de la FEVI En enfermedad multivaso o tronco izquierdo
Bicicleta supina	Incremento en el pico de ejercicio comparado con el reposo	Disminución en el pico de ejercicio comparado con el reposo	Disminución en el VTSVI Incremento de la FEVI	Aumento en el VTSVI Disminución de la FEVI En enfermedad multivaso o tronco izquierdo
Dobutamina	Incremento en la función y velocidad de contracción comparado con el reposo y usualmente con las dosis bajas	Disminución en la función y la velocidad de la contracción comparado con las dosis bajas; puede ser menor comparado con el reposo	Mayor disminución en el VTSVI Marcado incremento de la FEVI	A menudo igual que la respuesta normal; infrecuentemente la isquemia produce disminución de la FEVI; la dilatación de la cavidad ocurre raras veces
Vasodilatador	Incremento en la función comparado con el reposo	Disminución en la función comparado con el reposo	Disminución en el VTSVI Incremento de la FEVI	A menudo igual que la respuesta normal; infrecuentemente la isquemia produce disminución de la FEVI; la dilatación de la cavidad ocurre raras veces
Marcapasos atrial	Sin cambios o incremento en la función comparado con el reposo	Disminución de la función comparado con el reposo	Disminución en el VTSVI sin cambio en la FEVI	Sin cambios o incremento en el VTSVI, disminución de la FEVI

Tabla IV: Respuestas normales e isquémicas para varias modalidades de estrés. Adaptado de la guía de la Sociedad Americana de Ecocardiografía para la realización, interpretación y aplicación de la ecocardiografía de estrés⁶⁷.

Desde el punto de vista pronóstico la alteración segmentaria de la contractilidad del ventrículo izquierdo a nivel basal o inducida por estrés tiene un valor importante⁶⁷. Estudios clásicos han demostrado que la presencia de disfunción ventricular izquierda en pacientes con sospecha de angina se asocia con un alto riesgo de eventos cardiovasculares, estando indicado en esos casos la realización de angiografía coronaria invasiva^{1,2,69}. En pacientes con función ventricular izquierda normal en la fase inicial, el riesgo de futuros eventos aumenta con la extensión y la gravedad de las alteraciones inducibles en la motilidad de la pared de manera que los sujetos sin isquemia inducible en el ecocardiograma de

1 ■ INTRODUCCIÓN

estrés se asocian con un pronóstico cardiovascular mejor que los pacientes con isquemia localizada y éstos a su vez con mejor pronóstico que los sujetos con isquemia extensa o multivaso presentando tasas de mortalidad anual menores del 1%, entre el 1 y el 3% y mayores al 3% respectivamente. Las alteraciones inducibles de la motilidad de la pared en tres o más segmentos de los 17 del modelo estandarizado clasifica a los sujetos como de alto riesgo de eventos y en estos casos se debe considerar la angiografía coronaria ^{1, 2}. Otros parámetros asociados a mal pronóstico son la isquemia en varios territorios coronarios, alteraciones de contractilidad segmentaria con isquemia a distancia, índice de motilidad segmentaria en pico de estrés mayor de 1,5, isquemia a baja carga de ejercicio, el aumento del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VTSVI) o la disminución de la FEVI con el ejercicio o la dobutamina ^{1, 2, 67, 68}. En el caso de la ecocardiograma de esfuerzo (EE); además de la utilización de otros parámetros ya descritos al hablar del ECG de esfuerzo (capacidad funcional, respuesta hemodinámica al esfuerzo o grado de desviación del segmento ST y el umbral de isquemia) el desarrollo o empeoramiento de la insuficiencia mitral durante el mismo con un EE positivo para isquemia miocárdica así como el empeoramiento de la función diastólica mediante el aumento de la relación E/e' son factores independientes de eventos durante el seguimiento ^{70, 71}.

En pacientes con ecocardiograma de estrés negativo existen factores que incrementan el riesgo de eventos como PPT elevada de EAC, capacidad de ejercicio pobre o doble producto bajo, edad avanzada, DM, angina durante el estrés, la existencia de hipertrofia ventricular, antecedentes de IAM o insuficiencia cardiaca, y el tratamiento antiisquémico previo ^{67, 68}. En la **Tabla V** se resumen los predictores de riesgo de EAC en el EE.

Muy bajo riesgo de IAM <i>Eventos cardiacos < 1%/año</i>	Resultado normal de un EE con buena capacidad funcional (7 METS en hombres y 5 en mujeres)
Bajo riesgo de IAM <i>Eventos cardiacos < 2%/año</i>	Resultado normal de un ecocardiograma de estrés farmacológico con adecuado estrés (FC \geq 85% de la máxima predicha para la edad para el estrés con dobutamina y PPT de EAC de baja a intermedia)
Factores que aumentan el riesgo <i>(en grado variable según factor)</i>	Edad; Sexo masculino; DM; PPT alta; Historia de disnea; ICC o IAM; Capacidad de ejercicio limitada; Incapacidad de hacer ejercicio; ECG de estrés con isquemia; Alteración de la contractilidad segmentaria regional en reposo; Hipertrofia ventricular; Ecocardiografía de estrés con isquemia; FEVI reducida en reposo; VTSVI sin cambios o incrementado con el estrés; FEVI sin cambio o disminución con el estrés; Incremento del índice de motilidad segmentaria con el estrés
Alto riesgo <i>RR > 4 veces sobre riesgo bajo</i>	Alteraciones de la contractilidad segmentaria en reposo (4-5 segmentos); FEVI < 40% en reposo; Isquemia extensa (4-5 segmentos); Isquemia multivaso; Alteración segmentaria de la contractilidad en reposo e isquemia remota; Umbral isquémico bajo, isquemia con 0,56 mg/kg/min de dipiridamol o 20 mcg/kg/min de dobutamina o isquemia con una FC < 60% de la máxima predicha para la edad; Una FC < 70% de la máxima predicha para la edad, o con una FC < 120 latidos por minuto; alteraciones segmentarias de la contractilidad isquémicas; FEVI sin cambio o disminuida con el ejercicio

Tabla V: Predictores de riesgo en la ecografía de estrés. Adaptado de la guía de la Sociedad Americana de Ecocardiografía para la realización, interpretación y aplicación de la ecocardiografía de estrés⁶⁷.

Finalmente, existen una serie de factores que pueden influir en la capacidad de la ecocardiografía de estrés para el diagnóstico de EAC significativa:

- ▶ Se trata de una prueba de interpretación subjetiva, que depende de la experiencia del operador y de la ventana ecográfica del paciente^{67, 72}.
- ▶ Es necesario alcanzar una FC mayor o igual al 85% de la FCMT⁶⁷.
- ▶ Existen potenciales causas de falsos negativos: dificultades en la adquisición de planos (por ejemplo planos acortados) por no visualización de segmentos apicales, estenosis de la arteria circunfleja, presencia de estenosis coronarias moderadas o monovaso que pueden producir isquemia en una área miocárdica pequeña no detectada mediante la ecografía de estrés, realización de la prueba bajo los efectos de fármacos antianginosos o presencia de ventrículos pequeños con remodelado concéntrico⁶⁷.
- ▶ También existen causas potenciales de falsos positivos: mala interpretación de las imágenes ecocardiográficas o enfermedades cardiacas no debidas a enfermedad coronaria que pueden causar alteraciones de la contractilidad en esfuerzo o reposo tales como miocardiopatía hipertrófica, miocarditis, HTA, implante de marcapasos previo o bloqueo de rama izquierda...^{1, 2, 67, 73-75}.

1.3.4.4. Resonancia magnética nuclear cardiaca de estrés

La RMN cardiaca de estrés se basa en los mismos principios que la ecocardiografía de estrés farmacológica, es decir, la administración de fármacos que pongan en marcha la secuencias de eventos denominados cascada isquémica que permita valorar tanto los defectos de perfusión miocárdica como las alteraciones contráctiles inducidas por dichos defectos. El protocolo de estudio más utilizado incluye secuencias de cine, perfusión con y sin estrés farmacológico, y por último, secuencias inversión-recuperación para detección de áreas de infarto. Al igual que en la ecocardiografía de estrés, la RMN cardiaca se puede realizar con vasodilatadores o con dobutamina. La sensibilidad con vasodilatadores es del 67-94% y la especificidad del 61-85%². Un metanálisis reciente muestra una sensibilidad 89% y una especificidad del 80% consiguiendo al utilizar adenosina una mayor sensibilidad y una tendencia a una mayor especificidad que con el dipiridamol (90% de sensibilidad y 81% de especificidad con adenosina frente a 86% y 77% con dipiridamol)⁷⁶. En el caso de la RMN de estrés con dobutamina la sensibilidad se sitúa entre el 79-88% y la especificidad entre el 81-91%⁷⁷.

El realce tardío tiene un valor que complementa a la RMN cardiaca de estrés para el diagnóstico de EAC y también desde el punto de vista pronóstico. Un metaanálisis que incluye 14 estudios con vasodilatadores, 4 con dobutamina y uno utilizando adenosina y dobutamina sobre un total de 11 500 pacientes con una mediana de seguimiento de 2,5 años, ha demostrado que los pacientes con un estudio de estrés negativo, especialmente en aquellos pacientes con riesgo bajo o intermedio de EAC, tienen un excelente pronóstico. La presencia de realce tardío con gadolinio en pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica también se asocia con peor pronóstico (aumento del riesgo de IAM y muerte cardiovascular)⁷⁸. Finalmente, continuando con la utilidad de la RMN desde el punto de vista pronóstico, un artículo de Korosoglou *et al.* ha demostrado que la

deformación miocárdica alterada medida por RMN cardiaca a través del *strain* y *strain rate* es también un predictor de eventos cardiovasculares ⁷⁹.

La coronariografía por RMN permite la visualización no invasiva de las arterias coronarias sin exponer al paciente a radiación ionizante con una sensibilidad del 88%, especificidad del 72% y valores predictivos positivos y negativos del 71% y el 88% respectivamente. Sin embargo, por el momento, la coronariografía por RMN debe ser considerada fundamentalmente como una herramienta de investigación ^{1,2}.

1.3.4.5. Gammagrafía de perfusión miocárdica: tomografía computarizada con emisión monofotónica y tomografía por emisión de positrones

La gammagrafía de perfusión miocárdica mediante ejercicio o estrés farmacológico ha demostrado su utilidad en el diagnóstico y el pronóstico de la EAC ^{1,2}. Existen actualmente varios trazadores de perfusión disponibles en la práctica clínica, los basados en el talio (²⁰¹Tl) y los basados en el tecnecio (^{99m}Tc) que actualmente son los más utilizados. Independientemente del radiofármaco o la cámara empleados, la gammagrafía de perfusión por tomografía computarizada con emisión monofotónica (SPECT) se basa en la captación de imágenes de la retención de los trazadores en una región concreta, lo que refleja el flujo miocárdico relativo. De este modo, la hipoperfusión miocárdica se caracteriza por una disminución de la retención de los trazadores durante el estrés, comparada con la retención en situación basal. Un aumento de retención del trazador en los pulmones indica la presencia de disfunción ventricular inducida por estrés, marcador de cardiopatía grave y extensa ^{1,2}.

La imagen de perfusión miocárdica mediante tomografía por emisión de positrones (PET) es superior a la imagen por SPECT para la detección de la EAC en cuanto a la calidad de la imagen, la certeza en la interpretación y la precisión diagnóstica ^{1,2}. Sin embargo, debido a la menor disponibilidad de los equipos y

1 ■ INTRODUCCIÓN

el precio más elevado de los radiotrazadores emisores de positrones el PET se utiliza menos frecuentemente que el SPECT ^{2, 62}.

En los distintos estudios la sensibilidad y especificidad del SPECT de esfuerzo con estrés se sitúa entre el 73-92% y el 63-87% respectivamente, mientras que con vasodilatadores se obtiene una sensibilidad y especificidad del 90-91% y 75-84%. El PET de estrés con vasodilatadores tiene una sensibilidad para el diagnóstico de EAC de 81-97% y una especificidad del 74-91% ^{1, 2, 62}.

Desde el punto de vista pronóstico, al igual que el ecocardiograma de estrés, un SPECT negativo tiene un pronóstico excelente, con un riesgo anual menor del 1% de eventos cardíacos adversos al año y un periodo de garantía de aproximadamente 5 años en pacientes clínicamente estables. Sin embargo, este periodo varía tendiendo a disminuir en función de la edad, el sexo, alteraciones en el ECG desencadenadas por el estrés o comorbilidades como la DM y la enfermedad renal crónica. Un estudio anormal se asocia con un riesgo anual de eventos del 6,7-7,0%, siendo mayor el riesgo cuanto mayor es la severidad del defecto de perfusión. Entre los predictores de eventos adversos tras un SPECT de perfusión destacan los defectos de perfusión grandes (más del 10% del tamaño del ventrículo izquierdo), defectos de perfusión en más de un territorio sugestivo de EAC multivaso, defecto de perfusión extenso no reversible, dilatación ventricular transitoria o fija, aumento de la retención de ²⁰¹Tl en los pulmones en las imágenes tras estrés y FEVI en reposo menor del 40% ^{1, 2, 80}. Al igual que el SPECT el pronóstico de los pacientes sometidos a PET empeora conforme aumenta la severidad del defecto de perfusión y la disminución de la FEVI ^{1, 2, 80}. En un estudio realizado a 1441 pacientes sometidos a PET seguidos durante 2,7 años, la tasa anual de eventos cardíacos mayores fue de 0,4% en pacientes con estudio normal, 2,3% en pacientes con defectos de perfusión leve y 7,0% en aquellos con defectos de perfusión moderado-severo ⁸¹.

1.3.4.6. Coronariografía por tomografía computarizada

En los últimos años el desarrollo de la TC ha permitido la posibilidad de visualizar de manera no invasiva las arterias coronarias tras inyección de contraste. Los diferentes estudios demostraron que es factible estudiar toda la anatomía coronaria en la mayoría de pacientes, con aproximadamente un 3,8% de segmentos no analizables⁸². Según el consenso de expertos publicado, los pacientes candidatos para realización de TC coronario son aquellos con buena capacidad para contener la respiración, sin obesidad significativa, con score y distribución de calcio favorables (score de Agatston menor de 400), en ritmo sinusal y con una FC menor o igual de 65 latidos por minuto (preferiblemente 60 latidos por minuto o menos). Si fuera necesario, se recomienda la administración de un bloqueador beta de acción corta u otro fármaco para reducir la FC⁸³.

Las primeras revisiones muestran una sensibilidad del 95-99% con una especificidad del 86-93% y un alto valor predictivo negativo (VPN) (93-98%)⁸², estudios multicéntricos posteriores reflejan cifras de sensibilidad más altas (95-99%) con menor especificidad 64-83% y VPN elevado (97-99%). La menor especificidad del TC viene determinada por la tendencia a sobreestimar las lesiones debido a las bases físicas de la técnica^{1,2}. Como ya hemos mencionado, dada la interferencia del calcio en la medición de la estenosis coronaria se recomienda la no utilización de TC coronario en pacientes con score de Agatston mayor de 400. La guía de la Sociedad Europea de Cardiología sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable recomienda su utilización en sujetos con PPT de EAC en la banda inferior (15-50%)², mientras que la guía de la Asociación Americana del Corazón no recomienda su utilización en sujetos con alto riesgo de EAC o con calcificación extensa conocida¹.

Desde el punto de vista pronóstico la ausencia de EAC significativa definida como estenosis coronaria menor del 50% se asocia a una tasa anual de eventos cardiacos

baja (0,17%)⁸⁴. No obstante, en el registro *CO*ronary *CT* Angiography *Evaluatio*N *For* *Clinical* *Outcomes* (CONFIRM) la presencia de EAC no obstructiva y obstructiva se asoció a un riesgo 1,6 y 2,6 veces mayor de mortalidad respecto a pacientes sin EAC, existiendo una relación entre la extensión y la localización proximal de la misma y la mortalidad⁸⁵.

1.3.4.7. Técnicas híbridas y fusión de imágenes

Las imágenes de fusión se obtienen combinando los datos aportados por dos técnicas diferentes mediante un software específico, mientras que los equipos híbridos permiten adquirir simultáneamente las imágenes procedentes de dos técnicas de imagen distintas SPECT/TC, PET/TC o PET/RMC^{1,2}.

La escasa evidencia disponible actualmente indica que esta modalidad ofrece mayor precisión diagnóstica que las técnicas simples al combinar la información anatómica y funcional obtenida tras la perfusión miocárdica en reposo y estrés. Así, la información anatómica de la coronariografía no invasiva permite atribuir los territorios miocárdicos isquémicos a la arteria responsable según la anatomía del paciente⁸⁶ y la imagen híbrida mejora el rendimiento diagnóstico respecto a las pruebas individuales. Estudios de fusión de imágenes de TC y SPECT en 130 pacientes demostraron una sensibilidad, especificidad, VPN y valor predictivo positivo (VPP) del 94, 92, 97 y 85% respectivamente, consiguiendo un incremento en la especificidad y VPP respecto al TC coronario aislado⁸⁷. Por último la integración del TC coronario y la gammagrafía permite reclasificar lesiones intermedias o de significado incierto en aproximadamente un tercio de los casos y ayuda a planificar la revascularización tanto quirúrgica como percutánea⁸⁸.

Desde el punto de vista pronóstico la combinación del TC coronario y del SPECT de perfusión mejora significativamente la predicción de eventos adversos. En un estudio de 517 pacientes seguidos durante 672 días la tasa anual de complicaciones en pacientes con TC coronario y SPECT patológicos era de un 3,8% anual

frente al 1,0% en caso de TC y SPECT normales, mientras que los pacientes con una de las dos pruebas positivas (SPECT normal y TC positivo o viceversa) presentaban una tasa anual de complicaciones mayores similar (3,8% y 3,7% respectivamente) ⁸⁹. En otro estudio realizado en pacientes con riesgo intermedio la fusión de los estudios de TC y SPECT permitió detectar un grupo de alto riesgo de eventos cardiovasculares; de forma que los pacientes con hallazgos positivos concordantes presentaron una incidencia de muerte o IAM del 6,0%, frente a un 1,3% en los negativos, y en el caso de hallazgos discordantes la tasa de eventos fue del 2,8%. En el análisis multivariante los hallazgos concordantes de TAC resultaron ser predictores independientes de eventos cardiacos adversos ⁹⁰.

1.3.4.8. ¿Qué prueba utilizar?

La utilización de una u otra prueba diagnóstica no invasiva depende de la disponibilidad, la experiencia del centro en el que se realizan y las características del paciente (ventana ecocardiografía en ecocardiografía de estrés; peso, edad, FC y calcificaciones en el TC coronario, etc...) ^{1,2}. A continuación se resume en sendas tablas la sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas diagnósticas y las ventajas y desventajas de las mismas.

Prueba diagnóstica	Sensibilidad	Especificidad
ECG de esfuerzo	45 - 50%	85 - 90%
EE	80 - 85%	80 - 88%
Ecocardiografía de estrés dobutamina	79 - 83%	82 - 86%
Ecocardiografía de estrés vasodilatadores	72 - 79%	92 - 95%
RMN de estrés dobutamina	79 - 88%	81 - 91%
RMN de estrés vasodilatadores	86 - 90%	77 - 81%
SPECT de esfuerzo	73 - 92%	63 - 87%
SPECT de estrés con vasodilatadores	90 - 91%	75 - 84%
PET de estrés con vasodilatadores	81 - 97%	74 - 91%
TC coronario	95 - 99%	64 - 83%
RMN coronaria	75 - 94%	60 - 82%
Técnicas híbridas: SPECT + TC coronario	94%	92%

Tabla VI: Características de las pruebas no invasivas utilizadas para el diagnóstico de EAC.

Adaptada de la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable ².

Técnicas	Ventajas	Desventajas
ECG estrés	Sencillez Disponibilidad No radiación Bajo coste	Precisa de ECG normal Menor sensibilidad y especificidad en mujeres
Ecografía estrés	Disponibilidad Portabilidad No radiación Bajo coste	Dependiente de la ventana del paciente y experiencia del operador
SPECT	Disponibilidad Datos abundantes	Radiación
PET	Permite cuantificar flujo	Radiación Escasa disponibilidad Coste alto
RMN cardiaca	Adecuada caracterización del tejido blando incluido tejido cicatricial No radiación	Escasa disponibilidad Contraindicaciones Análisis funcional limitado en arritmias Limitada cuantificación tridimensional en isquemia
TC coronario	Alto VPN en pacientes con PPT baja	Radiación Evaluación limitada en pacientes con calcio/stents, arritmias o FC elevada Bajo VPN en pacientes con PPT alta

Tabla VII: Ventajas y desventajas de las pruebas no invasivas para el diagnóstico de EAC. Adaptada de la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable².

1.4. UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA CAROTÍDEA EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

1.4.1. Introducción

La primera referencia de la ecografía carotídea procede de 1986. Pignoli *et al.* compararon en un estudio 18 muestras de aorta y carótida humana macroscópica, microscópicamente y mediante ecografía en tiempo real en modo bidimensional. En dicho estudio se describieron las características en modo bidimensional de la arteria carótida compuesta por dos líneas paralelas ecogénicas separadas por un espacio hipoeoico. La distancia entre las dos líneas no difiere significativamente de la íntima media carotídea medida en las muestras concluyendo que la ecografía bidimensional podría ser una herramienta muy útil para el cálculo del GIMC in vivo⁹¹.

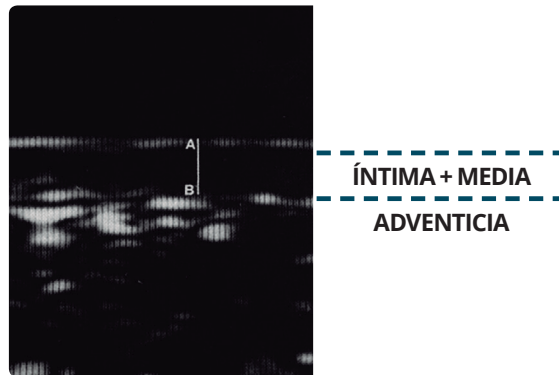


Figura 3: Representación en modo bidimensional y esquemática del Gimco. Adaptado del artículo original de Pignoli *et al.*⁹¹.

Las ventajas de la ecografía carotídea (disponibilidad, bajo precio, rapidez, seguridad y tratarse de una prueba no invasiva) hace que los ultrasonidos carotídeos, concretamente el cálculo del Gimco, sea posiblemente el indicador no invasivo de aterosclerosis más frecuentemente empleado para conocer y monitorizar la extensión de la enfermedad subclínica⁹². No obstante, como ya hemos mencionado, en la nueva guía europea de prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica la medición del Gimco para la evaluación del riesgo cardiovascular ha pasado de una indicación IIa nivel de evidencia B²¹ a una indicación de clase III nivel de evidencia A²².

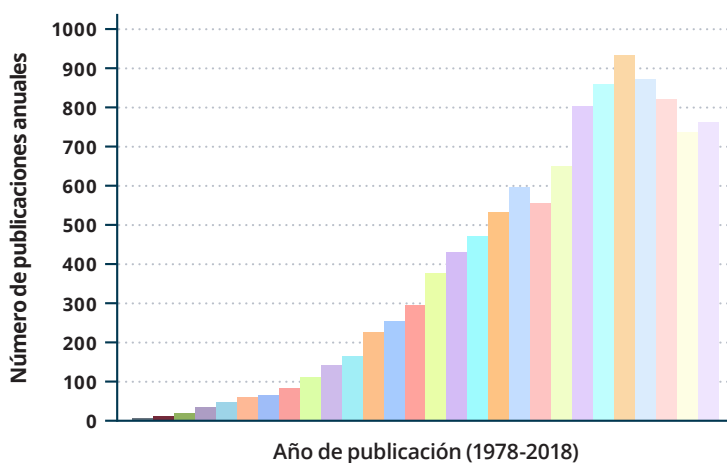


Figura 4: Número de publicaciones utilizando "carotid intima media thickness" y "carotid plaque" en el título o en el resumen utilizando la base de datos PubMed. Adaptada de O'Leary *et al.*⁹².

1.4.2. Aspectos técnicos

Existen fundamentalmente dos consensos sobre el uso de la ecografía carotídea que aborda definiciones anatómicas, tanto del GIMC como de la placa aterosclerótica, aspectos metodológicos y técnicos. El primero es el Consenso de Mannheim publicado en 2004 en nombre de la Junta Asesora del Tercer Simposio de Vigilancia del Riesgo y de la decimotercera Conferencia Europea sobre Accidentes Cerebrovasculares celebrada en Mannheim ⁹³ y posteriormente actualizado en 2007 y en 2012, tras las conferencias celebradas en Bruselas en 2006 ⁹⁴ y en Hamburgo en 2011 ⁹⁵. El segundo consenso es el publicado en 2008 por la Sociedad Americana de Ecocardiografía avalado por la Sociedad de Medicina Vascular ⁹⁶.

1.4.2.1. Preparación del paciente y del equipo

El ecógrafo debe situarse a la cabecera del paciente, manteniendo el espacio suficiente para descansar el codo en la camilla. Debemos calibrar la altura y la posición tanto de la camilla y la silla como de la pantalla y el teclado del equipo para evitar posturas antinaturales que provoquen lesiones ⁹⁶.

El paciente debe posicionarse en decúbito supino con la cabeza descansando en la camilla de exploración. Puede utilizarse una almohada de 45 grados para estandarizar la posición y en ocasiones es necesario colocar toallas enrolladas o almohadas bajo las piernas del individuo para que éste se encuentre más cómodo. Debemos hiperextender y girar suavemente el cuello en dirección contraria al transductor aunque durante la prueba puede ser necesario ajustar la posición del sujeto para optimizar la calidad de imagen, especialmente en los planos anteriores. Por último, la utilización de marcadores externos como el arco de Meijer pueden ayudar a estandarizar el ángulo del transductor ⁹⁶ (**Figura 5**).



Figura 5: Posición del paciente para el estudio ecográfico.

Tomada del Consenso de Sociedad Americana de Ecocardiografía avalado por la Sociedad de Medicina Vascular de ecografía carotídea⁹⁶.

1.4.2.2. Configuración del equipo

El equipo estándar incluye un sistema de alta resolución bidimensional en blanco y negro utilizando transductores lineales de alta frecuencia (frecuencias mayores de 7 MHz) y una compresión mínima menor de 10:1. Debe estar equipado con doppler pulsado y color, *power angio* y un transductor mayor o igual de 3 cm. Para conseguir una buena calidad de imagen y facilitar la detección de bordes se recomienda utilizar frecuencia fundamental (sin armónicos), profundidad de enfoque adecuado (30-40 mm), un rango dinámico alto, zona focal única, sin zoom y un *frame rate* apropiado (25 Hz, habitualmente más de 15 Hz). Debemos emplear una compensación de ganancia óptima (aproximadamente 60 db), ajustándola con el fin de obtener un brillo simétrico en la pared proximal, distal y en el medio del campo eliminando así los artefactos intraluminales^{95, 96}.

Se debe utilizar el modo bidimensional. El modo monodimensional tiene mayor resolución temporal pero proporciona información de un único punto de la arteria y, dado que el GIMC no es uniforme, un único valor puede no ser representativo.

1 INTRODUCCIÓN

Por otro lado, resulta técnicamente difícil obtener una imagen completamente perpendicular al vaso. Puesto que las mediciones en modo monodimensional y bidimensional son múltiplos del tamaño de píxel, la precisión de la medida se reduce a menos que se midan múltiples puntos. La medición de varios segmentos en modo bidimensional permite la expresión de los valores del GIMC con mayor precisión. Todos los estudios observacionales publicados relativos a valores del GIMC y eventos cardiovasculares utilizan mediciones en modo bidimensional, generalmente un promedio sobre al menos un segmento de 10 mm⁹⁶. En la **Tabla VIII** se resumen las dificultades técnicas y sus posibles soluciones.

Problema	Solución potencial
Ausencia de signo de la “doble línea”	Sitúa el vaso horizontal en la pantalla, mueve el transductor perpendicular al vaso, ajusta el foco y la ganancia
Vaso tortuoso	Extender más el cuello y rotar ligeramente para estirar la arteria
Imagen demasiado profunda, borde posterior borroso	Ajustar foco, añadir gel, presionar el músculo esternocleidomastoideo y disminuir lentamente la presión hasta que se obtenga una impedancia acústica adecuada mostrando una línea doble clara
Imagen muy superficial, artefacto a nivel del segmento arterial	Aumentar la distancia del vaso al campo cercano, añadir más gel, presionar menos, intentar aproximar la carótida a la yugular
Ganancia aumentada (íntima falsamente engrosada) o atenuada	Ajustar la ganancia lateral y la ganancia total
Artefacto de movimiento por vena yugular pulsátil	Ordenar al paciente que aguante la respiración en inspiración media para estabilizar la imagen

Tabla VIII: Potenciales problemas técnicos y posibles soluciones en la obtención de imagen ecográfica de la carótida. Adaptada del Consenso de Sociedad Americana de Ecocardiografía avalado por la Sociedad de Medicina Vascul de ecografía carotídea⁹⁶.

1.4.2.3. Protocolo de examen

La medición del GIMC debe realizarse en telediástole en zona libre de placa carotídea (PC) con un patrón de doble línea claro. Debemos medir preferiblemente en la pared distal al menos a 5 mm por debajo del final de la arteria carótida común, lo que disminuye la variabilidad interindividual del remodelado fisiológico arterial así como la dependencia de la ganancia utilizada. Se puede medir el GIMC a nivel de la bifurcación o en el bulbo de la carótida interna en una zona libre de PC, en una longitud más corta, teniendo en cuenta la gran variabilidad de interindividual por el

remodelado y las variantes anatómicas. Habitualmente se deben realizar medidas seriadas a lo largo de 10 mm de longitud de un segmento arterial recto obteniendo imágenes de alta calidad para mejorar la reproducibilidad; en caso de una arteria tortuosa, especialmente en la bifurcación carotídea o en el bulbo de la arteria carótida interna, podemos utilizar para la medida del GIMC un segmento arterial más corto. Para demostrar la existencia de placas en la arteria carótida se requiere la caracterización de la misma en dos ángulos diferentes: longitudinal y transversal ⁹⁵.

La guía de la Sociedad Americana de Ecocardiografía del 2008 sugiere el siguiente protocolo de evaluación ⁶⁸:

- ▶ **Primera etapa:** evaluación global mediante ecografía bidimensional con transductor en posición transversa (ciclo de 3-5 latidos en cada segmento):
 - **Técnica:** con el transductor en el lado derecho del cuello en posición transversa con el punto de referencia apuntando a la derecha del paciente, realizar una valoración a lo largo de toda la carótida desde la arteria carótida común proximal hasta la carótida interna post-bulbar manteniendo el vaso en el centro de la imagen para aprovechar la resolución axial máxima del haz de ultrasonidos en el campo medio.
 - **Objetivo:** evaluar la anatomía global del vaso, GIMC, PC, tortuosidades, estenosis, disecciones, topografía de la bifurcación de las carótidas y secundariamente detectar alteraciones patológicas en estructuras adyacentes (adenopatías, nódulos tiroideos, etc...).
- ▶ **Segunda etapa:** escaneo longitudinal mediante ecografía doppler de la arteria carótida:
 - **Técnica:** con el transductor en lado derecho del cuello, vista longitudinal, explorar la arteria carótida con doppler color con especial énfasis en la zona donde existan PC para detectar estenosis lumbinales o turbulencias. Debemos alternar con doppler pulsado para obtener registros espectrales de arteria carótida común proximal y distal, zona de la bifurcación, arteria carótida interna bulbar y postbulbar. Además debemos realizar

registros específicos en la zonas con PC buscando con mapeo minucioso de la zona o zonas de máxima velocidad, obteniendo registros pre y post lesión para documentar la severidad.

- **Objetivo:** documentar a nivel de la carótida común, bifurcación y carótida interna velocidades y morfología del doppler espectral en sectores normales y fundamentalmente en los sectores con PC midiendo las velocidades máximas de pico sistólico, velocidades máximas telediastólicas, velocidades pico pre y post-lesión. Además se deben detectar y evaluar los estrechamientos lumbinales con el *power angio* y el doppler color, como también turbulencias con el doppler color.
- ▶ **Tercera etapa:** evaluación de PC mediante exploración en modo bidimensional (ciclo de 3-5 latidos en cada segmento, al menos 2 ángulos en cada segmento):
 - **Técnica:** con el transductor en posición longitudinal, con el punto de referencia apuntando a los pies del paciente, realizar una exploración lenta a lo largo de toda la carótida evaluando las paredes proximal y distal de la arteria carótida común, bifurcación carotidea y arteria carótida interna en busca de PC, realizando una exploración circunferencial de las mismas (vista anterior, lateral, posterior), volviendo al plano transverso cada vez que sea necesario.
 - **Objetivos:** documentar la anatomía de la PC, localización, morfología (espesor, longitud, textura, ecogenicidad, superficie), rango de estenosis y anatomía en tres dimensiones.
- ▶ **Cuarta etapa:** medición del GMC mediante exploración longitudinal en modo bidimensional (ciclo de 3-5 latidos en cada segmento sincronizado con la onda R del ECG):
 - **Técnica:** con el transductor en posición longitudinal, con la marca apuntando hacia los pies del paciente, evaluar la pared lejana de la arteria carótida común distal en su último centímetro visualizando preferentemente el punto de divergencia de las paredes de la carótida común (comienzo de la bifurcación), realizando una exploración circunferencial para obtener el mayor GMC. Como ya hemos señalado debemos ajustar la imagen en la cual se visualice de forma óptima ambas paredes (proximal y distal) con el signo típico de la doble línea, ajustando la ganancia para que no existan ecos intraluminales y el brillo sea similar en ambas paredes.

- **Objetivo:** medir en la arteria carótida común distal a nivel de la pared más lejana el GIMC a lo largo de 10 mm realizando múltiples mediciones manuales separadas unas de otra por 1 mm. Se debe registrar desde qué vista se obtuvo la imagen y repetir la medición desde otra vista longitudinal, que puede ser anterior, lateral o posterior a fin de aumentar la reproductibilidad, disminuir la variabilidad y mejorar la estimación de la tasas de progresión del GIMC.
- Se pueden realizar mediciones automáticas o semiautomáticas porque son más rápidas, reproducibles y con menor variabilidad, lo que es especialmente útiles en operadores noveles. Esta técnica de medición es la que se recomienda actualmente.
- ▶ **Quinta etapa:** repetir en la región lateral izquierda del cuello las cuatro etapas ya realizadas.

Finalmente se procede a la realización de cálculo del GIMC, comparación con tablas de referencia y evaluación del riesgo cardiovascular. Con las mediciones del GIMC en la arteria carótida común obtenida en el lateral derecho del cuello en más de una proyección se calculan el valor promedio del GIMC para cada vista y el valor máximo de la misma, posteriormente se calcula el valor promedio de promedios y el valor máximo del GIMC para la parte derecha del cuello. En una segunda fase se realizan los mismos cálculos para la región lateral izquierda del cuello, teniendo en cuenta que el GIMC es mayor en el lado izquierdo que en el derecho ⁹⁵. En una tercera fase se calcularan los valores promedio de promedio bilateral a partir de valores promedios del lado derecho e izquierdo al igual que el promedio de máximos bilateral y el valor máximo regional. La comparación de los valores se realizará con tablas de referencia que cuenten con valores de GIMC en percentil por sexo, edad, etnia de grandes estudios con un protocolo similar al utilizado como el *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)* ^{48,97,98}, o el *Cardiovascular Health Study (CHS)* ^{47,99}. Si el valor del GIMC promedio de promedios de ambas arterias carótidas comunes se encuentra por debajo del percentil 25 el riesgo cardiovascular es muy bajo, no existiendo evidencia en la actualidad que estos

1 ■ INTRODUCCIÓN

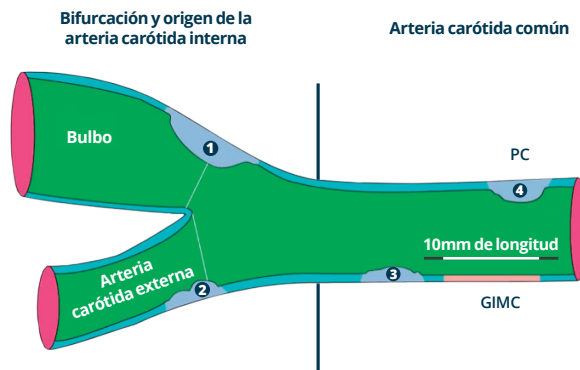
pacientes requieran terapia preventiva de menor intensidad ⁹⁶. Si se encuentra entre el percentil 25 y 74 se considera normal con riesgo cardiovascular promedio para la edad, no obstante se considera un valor ideal de GMC promedio en ambas arterias carótidas comunes para la edad sexo y raza aquel menor o igual al percentil 50 ¹⁰⁰. Si el GMC promedio es igual o superior al percentil 75, el riesgo CV se encuentra incrementado ⁹⁶. Al igual que en el cálculo del riesgo cardiovascular, podemos utilizar el concepto de edad vascular de manera que si el paciente tiene un GMC superior al percentil 50 que le correspondería, su edad vascular es superior a la edad cronológica del mismo ¹⁰⁰.

En el caso de las PC debemos describir la localización (segmento en el que se localiza, cara donde se ubica) y el tamaño de las PC (extensión cefalocaudal y espesor máximo de la misma). A continuación debemos establecer la severidad en rangos de la estenosis de las PC basándonos en el consenso de la Sociedad Americana de Radiología ¹⁰¹ (estenosis menor del 50% se consideran no significativas, entre 50 y 69% se consideran moderadas, severas entre 70 y 89%, suboclusivas o críticas estenosis del 90-99% y oclusión si la estenosis es del 100%). Por último, debemos describir la morfología de la PC atendiendo a los siguientes puntos: textura (homogénea o heterogénea), ecogenicidad comparando la PC con la adventicia (hipoecoica si la densidad es inferior a la adventicia, isoecoica si es similar y, finalmente, hiperecoica y/o calcificadas en caso de existir sombra acústica posterior) y superficie de la PC (lisa, levemente irregular si la variación de la altura es menor o igual a 0,4 mm, marcadamente irregular si la variación es mayor de 0,4 mm y ulcerada si existe depresión de la íntima mayor de 2 mm que se introduce en la media).

1.4.2.4. Definición de grosor de la íntima media carotídea y placa carotídea

El consenso de Mannheim de 2004 ⁹³ estableció la definición de GMC y de PC aún vigente y que es muy similar a la del consenso de la Sociedad Americana de Ecocardiografía ⁹⁶:

- ▶ **GIMC**: patrón de doble línea visualizado por ecografía en ambas paredes de la arteria carótida común en una vista eje largo o longitudinal. Está constituida por dos líneas paralelas que representan el límite entre la interfaz lumen-íntima y la interfaz media-adventicia.
- ▶ **PC**: engrosamiento focal que invade la luz arterial al menos 0,5 mm o mide más del 50% del GIMC adyacente o tiene un grosor mayor de 1,5 mm medido desde la interfaz lumen íntima a la interfaz media-adventicia.



1) grosor > 1,5mm; 2) invasión luz arterial > 0,5 mm; 3,4) valor > 50% del GIMC que le rodea.

Figura 6: Representación esquemática del árbol carotídeo con PC y GIMC.

Adaptado del consenso de Mannheim⁹⁵.

1.4.3. Valores de referencia del grosor de la íntima media carotídea

El consenso de la Sociedad Americana de Ecocardiografía⁹⁶ publicó en sus apéndices valores de referencia del GIMC según edad, sexo y raza obtenidos de los grandes estudios poblacionales realizados en EE. UU.: ARIC⁹⁷, CHS^{47,99} (ya mencionados previamente), el *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA)¹⁰² y el *Bogalusa Heart Study* (BHS)¹⁰³. En el apéndice 2 de este consenso se recogen también los valores de referencia del GIMC según edad y sexo (no se recoge etnia porque la mayoría eran de raza caucásica) publicados en cuatro grandes estudios de cohortes realizados en Europa como son el estudio de empleados de la compañía de seguros AXA¹⁰⁴, el *Carotid Atherosclerosis Progression Study* (CAPS)¹⁰⁵, *Malmö Diet and Cancer Study* (MDCS)¹⁰⁶ y el *Edinburgh Artery Study* (EAS)¹⁰⁷. El estudio CAPS¹⁰⁵ y el MDCS¹⁰⁶ tienen valores de GIMC más elevados

que los estudios estadounidenses, no obstante los riesgos relativos asociados al aumento del GIMC son similares entre los distintos estudios ⁹⁶.

En España el primer estudio publicado sobre el valor del GIMC según sexo y edad se realizó en el año 2005 en una población de 250 individuos (50% mujeres) de Barcelona sin FRCV ¹⁰⁸. En 2010 se publicó un nuevo estudio del valor del GIMC en 138 sujetos (64 varones y 74 mujeres) sin FRCV distribuidos homogéneamente según edad y sexo ¹⁰⁹. Recientemente se ha publicado los intervalos de normalidad del GIMC en una muestra de 1708 mujeres y 1453 varones representativa de la población general de 35 a 84 años procedentes del estudio REGICOR y de la subpoblación de 468 mujeres y 306 varones no expuestos a FRCV ¹¹⁰.

1.4.4. Asociación entre el grosor de la íntima media carotídea y placa carotídea con los factores de riesgo cardiovascular

Diversos estudios han tratado de determinar la asociación entre los FRCV, tanto los considerados clásicos como los emergentes, y la enfermedad arterial carotídea. La presencia de HTA, DM, dislipemia y edad avanzada se ha relacionado con aumento del GIMC en el estudio ARIC ⁴⁸. En un estudio realizado en 3316 pacientes descendientes de la población de estudio de Framingham objetivaron que la edad es el mayor predictor de aumento del GIMC con incrementos de 0,007 mm por año en la arteria carótida común y 0,037 mm en la carótida interna. El sexo masculino, la existencia de niveles bajos de cHDL, el hábito tabáquico, la HTA y la DM mostraron también una asociación con valores de GIMC más elevados ¹¹¹. En el BHS publicado en 2005 se objetivó asociación GIMC elevado con síndrome metabólico ¹¹². Además de su relación con FRCV tradicionales se han demostrado asociaciones independientes entre el aumento del GIMC y nuevos FRCV como niveles elevados de homocisteína ⁴⁸, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) oxidadas ¹¹³ y lipoproteína (a) ^{48, 114}. Por último, existen marcadores inflamatorios como la interleucina 6 y la proteína C reactiva ultrasensible que se asocian con

GIMC elevado incluso tras ajustarse por FRCV tradicionales ¹¹⁵. El *Rotterdam Study* demostró asociación incremental entre el GIMC con la proteína C reactiva ultrasensible ¹¹⁶. En nuestro medio el estudio de Jarauta *et al.* identificó como principales factores determinantes del GIMC la edad (coeficiente 0,662), sexo masculino (0,120), PAS (0,135) y cLDL (0,029); por cada año de vida se registró un aumento del GIMC medio de 0,005 mm en el valor medio y de 0,008 mm en la media de los valores máximos de los segmentos carotídeos ¹⁰⁹. Del mismo modo el estudio de la población de REGICOR publicado por Grau *et al.* ¹¹⁰ objetivó una media de GIMC mayor en los varones que en las mujeres (0,71 mm frente a 0,67 mm). Los principales predictores de esta medida fueron la edad (coeficiente para incremento de 10 años, 0,65 y 0,58 en varones y mujeres respectivamente), el tabaquismo en los varones (coeficiente 0,26), el cHDL en las mujeres (coeficiente para incremento de 10 mg/dl, incremento de -0,08) y la presión de pulso en ambos sexos (coeficientes para incremento de 10 mmHg, 0,23 los varones y 0,08 las mujeres).

La presencia de placas a nivel de la carótida se ha asociado con FRCV clásicos como niveles elevados de colesterol ^{100, 117}, hábito tabáquico, presencia de DM, edad y sexo ^{118, 119}. En estos estudios también se ha objetivado una relación entre la apolipoproteína B, apolipoproteína A-I y la presencia de PC ^{117, 120}. Las placas situadas en la carótida interna o el bulbo presentan mayor asociación con el tabaquismo y la hipercolesterolemia, así como con la presencia de EAC que las situadas en la carótida común ¹²¹. En el *British Regional Heart Study* (BRHS) se encontró una relación lineal entre la presencia de PC y el incremento de quintiles del score de riesgo cardiovascular que incluye años de hábito tabáquico, PAS, CT, antecedentes familiares de muerte de etiología cardíaca, angina, DM y diagnóstico de EAC ¹⁰⁰. Nambi *et al.* ¹²² demostraron en el estudio ARIC que la presencia de PC no sólo está relacionada con el aumento del GIMC, sino también con aumento de EAC. En este estudio, realizado en 13 145 individuos sanos, se observó un aumento en la prevalencia de PC de 13,6% en la población con valores de GIMC

por debajo del percentil 25 (17,4% en hombres y 10,7% en mujeres) a 26,2% en sujetos con valores del GIMC entre el percentil 25 y el percentil 75 (17,4% en hombres y 20,7% en mujeres) y hasta un 65,3% en aquellos con valores de GIMC superior al percentil 75 (73,1% en hombres y 59,5% en mujeres). Al evaluar la prevalencia de PC según el riesgo cardiovascular a 10 años definido por los FRCV clásicos se observó que la prevalencia se incrementaba del 24% en el grupo con riesgo cardiovascular de 0 a 5%, a un 34,3% en el grupo de 5 a 10%, un 46,5% en el grupo de 10 a 20% y un 54,6% en el grupo de más de 20%. Si bien tanto el GIMC como la presencia de PC se asocian a FRCV clásicos, la asociación entre PC y FRCV es más fuerte como demuestra que solamente el 15-17% del GIMC está explicado por FRCV ¹²³ frente al 52% del área total de la PC ¹²⁴.

1.4.5. Asociación del grosor de la íntima media carotídea y placa carotídea con enfermedad arterial coronaria prevalente e incidente

Tanto el GIMC aumentado como la existencia de PC se ha asociado con aumento de incidencia y prevalencia de EAC.

1.4.5.1. Asociación del grosor de la íntima media carotídea y eventos adversos cardiovasculares

El primer estudio que demostró una asociación entre patología carotídea y eventos coronarios durante el seguimiento fue el *Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study* (KIHD). Este trabajo publicado en 1991 relacionó la presencia de alteraciones estructurales a nivel de la carótida común o del bulbo carotídeo y PC, tanto no obstructivas (RR = 4,15; IC al 95% 1,51-11,47; $p < 0,01$) como obstructivas (RR = 6,71; IC al 95% 1,33-33,91; $p < 0,01$), con eventos coronarios, sin embargo no se encontró asociación entre el aumento del GIMC y el incremento de riesgo de presentar IAM (RR = 2,17; IC al 95% 0,70-6,74; p no significativa) ¹²⁵. Posteriormente varios estudios prospectivos como el ARIC ^{48,98}, CHS ^{47,99}, CAPS ¹⁰⁵, MDSCS ¹⁰⁶ y el *Rotterdam Study* ¹¹⁶ demostraron la existencia de una correlación entre el GIMC y el riesgo de eventos

cardiovasculares, pero estos resultados no se replicaron en otros como por ejemplo el MESA ^{102, 126} y el *Three-City Study* ¹²⁷. En la **Tabla IX** se resumen los principales estudios realizados hasta la fecha relacionando GMC y EAC.

Estudio	Características del estudio	Objetivos	RR GMC (IC 95%)
KIHD ¹²⁵	Tamaño muestral: 1288 pacientes (0% mujeres) Edad: 42-60 años Seguimiento: 1 mes-2,5 años Parámetros carotídeos: GMC carótida común bilateral (media de GMC máximos, pared proximal y distal) No incluida la PC focal calcificada	IAM	RR por incremento 1 mm = 2,17 (IC 0,70-6,74)
ARIC ⁴⁸	Tamaño muestral: 12 841 pacientes (56,8% mujeres) Edad: 45-64 años Seguimiento: 4-7 años Parámetros carotídeos: GMC medio pared distal en 6 localizaciones (carótida común, bulbo, carótida interna y bilateral) PC incluidas	IAM Muerte cardiovascular	GMC ≥ 1 mm: - Mujeres = 5,07 (3,08-8,36) - Hombres = 1,85 (1,28-2,69)
CHS ⁹⁹	Tamaño muestral: 5020 pacientes (61,2% mujeres) Edad: 72,6 ± 5,5 años Seguimiento: 5 días-12 años (mediana 11 años) Parámetros carotídeos: GMC carótida interna y carótida común bilateral (media de valores máximos de pared proximal y distal) PC incluidas	IAM ACV Muerte cardiovascular Mortalidad total	RR tercil superior GMC: - IAM = 1,84 (1,37-2,38) - ACV = 1,77 (1,36-2,30) - Muerte cardiovascular = 2,15 (1,65-2,80) - Objetivo combinado cardiovascular = 1,84 (1,54-2,20) - Mortalidad total: 1,54 (1,32-1,79)
CAPS ¹⁰⁵	Tamaño muestral 5056 (50,6% mujeres) Edad: 19-90 años Seguimiento: 3,0-5,9 años (mediana 4,2 años) Parámetros carotídeos: GMC medio de la pared distal a nivel de carótida común, bifurcación y bulbo carotídeo (carótida interna) bilateral No especificado inclusión de PC	IAM ACV Muerte	HR IAM por 1 desviación estándar GMC: - Carótida común 1,16 (1,05-1,27) - Bifurcación 1,16 (1,05-1,28) - Carótida interna 1,06 (0,96-1,17) Resultados no significativos para ACV en todos los segmentos carotídeos. HR objetivo combinado (IAM, ACV, muerte) por 1 desviación estándar GMC: - Carótida común 1,17 (1,08-1,26) - Bifurcación 1,14 (1,05-1,24) - Carótida interna 1,09 (1,01-1,18)
MDCS ¹⁰⁶	Tamaño muestral: 5163 (59,5% mujeres) Edad media: 46-68 años Seguimiento: Mediana 7 años Parámetros carotídeos: GMC medio medido en la pared distal de la carótida común derecha distal PC incluidas	IAM Muerte cardiovascular	HR IAM y muerte cardiovascular tercer tercil GMC: - No ajustado 1,36 (1,21-1,54) - Ajustado FRCV 1,23 (0,81-1,41) - Ajustado edad, sexo y placa 1,29 (1,13-1,46)
Rotterdam Study ¹¹⁶	Tamaño muestral: 6389 (61,9% mujeres) Edad : edad media 69,3 ± 9,2 años Seguimiento: 7-10 años Parámetros carotídeos: promedio de GMC máximo (pared proximal y distal) a nivel de la carótida común bilateral No especificado inclusión de PC	IAM	HR tercil superior GMC 1,95 (1,19-3,19)

Estudio	Características del estudio	Objetivos	RR GIMC (IC 95%)
LILAC ¹²⁸	Tamaño muestral: 298 (59,7% mujeres) Edad: media 79,6 años Seguimiento: media de 1152 días Parámetros carotídeos: promedio de GIMC carótida común (pared proximal y distal) bilateral No especificado inclusión de PC	Mortalidad por todas las causas	HR por cada 0,3mm de incremento en el GIMC: - Carótida derecha = 3,33 (1,43-7,75) - Carótida izquierda = 1,65 (1,08-2,52)
Three-City Study ¹²⁷	Tamaño muestral: 5895 (62,9% mujeres) Edad: 65-85 años Seguimiento: mediana 5,4 años Parámetros carotídeos: GIMC medio bilateral a nivel de pared proximal y distal PC excluidas	IAM Angina Muerte cardiovascular Revascularización	HR evento cardiovascular para el quintil más alto de GIMC = 0,80 (0,50 - 1,20)
IMPROVE ¹²⁹	Tamaño muestral: 3703 (52,1% mujeres) Edad: mediana 64,4 años Seguimiento: mediana 36,2 meses Parámetros carotídeos: GIMC máximo y medio a nivel de carótida común, carótida interna y bifurcación bilateral PC incluidas	IAM Muerte súbita cardiaca Angina ACV AIT Insuficiencia cardiaca	HR evento cardiovascular por cada desviación estándar GIMC: - Carótida común = 1,33 (1,18-1,50) - Bifurcación = 1,28 (1,12-1,47) - Carótida interna = 1,34 (1,18-1,51)
MESA ¹²⁶	Tamaño muestral: 6814 (50,6% mujeres) Edad media: 45-84 años Seguimiento: media 7,8 años Parámetros carotídeos: GIMC máximo y medio a nivel de carótida común, carótida interna y bifurcación bilateral PC excluidas	IAM Revascularización Muerte súbita cardiaca Muerte cardiovascular	HR evento cardiovascular por cada desviación estándar GIMC: - No ajustado = 1,33 (1,12 - 1,59) - Ajustado = 1,17 (0,95 - 1,45)
EAS ¹⁰⁷	Tamaño muestral: 1007 (51,7% mujeres) Edad media 69,4 años Seguimiento: 12 años Parámetro carotídeos: GIMC máximo pared distal de carótida común bilateral No especificado inclusión PC	IAM ACV Angina Claudicación	OR GIMC \geq 0,9mm = 1,59 (1,07 - 2,37)
Framingham Offspring Study ¹³⁰	Tamaño muestral: 2965 (55,3% mujeres) Edad: 58 \pm 10 años Seguimiento: promedio 7,2 años Parámetros carotídeos: GIMC medio o máximo a nivel de carótida común, GIMC máximo a nivel de la carótida interna. Mediciones bilaterales PC excluidas	IAM Angina Muerte cardiovascular ACV Claudicación Insuficiencia cardiaca	HR evento cardiovascular por cada desviación estándar GIMC: - GIMC medio carótida común = 1,13 (1,02-1,24) - GIMC máximo = 1,21 (1,13-1,29) - GIMC máximo carótida interna = 1,21 (1,13-1,29)
Charlottesville study ¹³¹	Tamaño muestral: 727 (45,0% mujeres) Edad: 16-85 años Seguimiento: media 4,78 años Parámetros carotídeos: GIMC medio (pared proximal y distal) a nivel de carótida común, bulbo y carótida interna bilateral PC incluidas	IAM Revascularización ACV AIT	OR cuartil superior GIMC a nivel del bulbo = 5,80 (1,30 - 26,60)
FATE ¹³²	Tamaño muestral 1574 (0% mujeres) Edad: 49,4 \pm 9,9 años Seguimiento: media 7,2 años Parámetros carotídeos: GIMC carótida común derecha PC excluidas	Muerte cardiovascular Revascularización IAM Angina ACV	HR por cada desviación estándar GIMC = 1,45 (1,15-1,83)

Estudio	Características del estudio	Objetivos	RR GIMC (IC 95%)
OSACA2 ¹³³	Tamaño muestral: 574 (45,2% mujeres) Edad: 65,3 ± 9,5 años Seguimiento: media 2,6 años Parámetros carotídeos: media de valores máximos GIMC (pared proximal y distal) de carótida común, bifurcación, carótida interna bilateral PC incluidas	IAM Revascularización miocárdica quirúrgica ICP Arteriopatía periférica ACV	RR evento cardiovascular por cada desviación estándar GIMC = 1,57 (1,11 - 2,20)
Tromsø Study ¹³⁴	Tamaño muestral: 6226 (52,0% mujeres) Edad: 25-84 años Seguimiento: 6 años Parámetros carotídeos: media de GIMC de la pared proximal y distal de la carótida común derecha y pared distal del bulbo PC incluidas	IAM	RR IAM cuartil superior valor GIMC: - Hombres = 1,73 (0,98-3,06) - Mujeres = 2,86 (1,07-7,65)
CCCC ¹³⁵	Tamaño muestral: 2190 (55,0% mujeres). Edad: ≥ 35 años Seguimiento: mediana 10,5 años Parámetros carotídeos: GIMC máximo (pared distal) carótida común bilateral PC excluidas	IAM Muerte cardiovascular ICP Cirugía de revascularización ACV	RR por cada desviación estándar GIMC: - EAC = 1,38 (1,12-1,70) - ACV = 1,47 (1,28-1,69)
APSYS ¹³⁶	Tamaño muestral: 558 (32,6% mujeres) Edad: 60 ± 7 años Seguimiento: mediana 3 años Parámetros carotídeos: GIMC máximo pared distal carótida común izquierda PC excluidas	Muerte cardiovascular IAM Revascularización	RR GIMC > 1,02 mm: - Muerte cardiovascular o IAM = 0,78 (0,36-1,7) - Revascularización = 1,07 (0,56-2,04)
Cournot et al. ¹³⁷	Tamaño muestral: 2561 (38,2%) Edad: 51,6 ± 10,5 años Seguimiento: 2- 10 años Parámetros carotídeos: GIMC carótida común e interna bilateral PC excluidas	Muerte cardiovascular IAM Angina	HR evento cardiovascular GIMC > 0,63 mm = 2,26 (1,35-3,79)

Tabla IX: Resumen de los principales estudios que relacionan GIMC con enfermedad cardiovascular incidente. Adaptado de Naqvi *et al.* ¹¹⁹.

Existen diversas dificultades en la evaluación conjunta de los estudios realizados sobre el GIMC y la asociación con eventos cardiovasculares. Los protocolos de los estudios son muy heterogéneos: valoración de uno o múltiples segmentos, pared distal de la carótida frente a valoración de la pared proximal y distal, segmento carotídeo donde se realizan las mediciones (carótida común, carótida interna o bulbo carotídeo), medición utilizada (valor máximo o medio de medidas individuales, media de los valores medios o media de valores máximos de múltiples mediciones), definición de PC utilizada, si se incluyeron segmentos con placas en la medición del GIMC, puntos de corte diferentes

1 ■ INTRODUCCIÓN

de GIMC para predecir riesgo, utilización de un único ángulo frente a múltiples ángulos para realizar las mediciones, fase del ciclo cardiaco en la que se realizó la medición del GIMC (telediástole donde se obtienen GIMC mayores frente a telesístole) ¹¹⁹. Además existen otras trabas en el seguimiento de los valores del GIMC como son la dificultad en obtener el GIMC en los mismos segmentos valorados previamente, la variabilidad dependiente del ángulo del transductor y la pequeña magnitud de los cambios anuales que hace difícil su medición con la tecnología actual ¹³⁸. En 2007 Lorenz *et al.* ¹³⁹ publicaron un metanálisis de 8 estudios observacionales (n = 37 197 sujetos) seguidos durante una media de 5,5 años. Los estudios utilizados fueron el KIID ¹²⁵, ARIC ⁴⁸, Rotterdam Study ¹¹⁶, CHS ⁹⁹, un estudio publicado por Kitamura en 2004 en 1289 pacientes ¹⁴⁰, MDCS ¹⁰⁶, Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) ¹²⁸ y el CAPS ¹⁰⁵. En dicho metanálisis se encontraron diferencias en lo que respecta al protocolo de medición utilizado, el segmento carotídeo investigado, la utilización de GIMC máximo o medio, el uso de la pared distal de la arteria o ambas paredes para la medición y finalmente, en las características basales de la población (edad, criterios de selección) y tiempo de seguimiento. El RR de IAM ajustado por sexo fue de 1,26 con IC al 95% de 1,21 a 1,30 por cada desviación estándar del GIMC a nivel de la carótida común y de 1,15 (IC al 95% 1,12-1,17) por cada aumento de 0,1 mm del GIMC a nivel de la carótida común, mientras que el RR de accidente cerebrovascular (ACV) fue de 1,32 (IC al 95% 1,27-1,38) por cada desviación estándar y 1,18 (IC al 95% 1,16-1,21) por cada aumento de 0,10 mm respectivamente ¹³⁹. Un metaanálisis más reciente de 15 estudios valoró la asociación existente entre el GIMC y eventos cardiovasculares y el valor adicional del GIMC para la predicción de eventos cardiovasculares a los FRCV tradicionales. Para valorar la asociación entre el GIMC y eventos cardiovasculares se analizaron los estudios ARIC ⁴⁸, Rotterdam Study ¹¹⁶, CHS ⁹⁹, MDCS ¹⁰⁶, CAPS ¹⁰⁵, Tromsø Study ^{134, 141}, MESA ¹²⁶, Framingham Offspring Study ¹³⁰ y PCR-USA Study ¹⁴² objetivándose un aumento de RR de IAM de 1,26 (IC al 95% 1,20-1,31) por cada aumento de desviación estándar del GIMC y un aumento de riesgo de IAM de 1,15 por cada 0,1 mm de

aumento del GIMC (HR = 1,15, IC al 95% 1,12-1,18), del mismo modo se objetiva un aumento del RR de ACV por cada aumento de una desviación estándar del GIMC (HR = 1,31; IC al 95% 1,26-1,36) y un aumento de riesgo de ACV de 1,17 por cada 0,1 mm de aumento del GIMC (IC al 95% 1,15-1,21) con una heterogeneidad entre los estudios de 0 a 37% (baja a moderada) ¹⁴³. Por último, existe un metanálisis realizado por Goldberger *et al.* con datos de ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 1990 y 2009 que utilizaron el GIMC como marcador de eventos cardiovasculares. Se identificaron 28 estudios con 32 grupos control y grupo de tratamiento (con antihipertensivos, hipolipemiantes, antidiabéticos) evaluando cambios en el GIMC e IAM no fatal y muerte cardiovascular como eventos. En el análisis se objetivó una asociación significativa entre la regresión del GIMC y el riesgo de IAM no fatal (OR = 0,82; IC al 95% 0,69 - 0,96 por cada 0,01 mm de reducción del GIMC), sin embargo estos resultados fueron inconsistentes no encontrándose dicha asociación en los estudios que utilizaron estatinas y si en el resto de tratamientos (OR = 1,27; IC al 95% 0,81 - 2,00 en el grupo de estatinas frente a OR = 0,76; IC al 95% 0,63-0,92 en el grupo de no estatinas). Resultados similares se obtuvieron al analizar el objetivo combinado de IAM no fatal y muerte cardiovascular (OR = 0,84; IC al 95% 0,72-0,97 por cada 0,01 mm de reducción de GIMC). Las mismas limitaciones anteriormente expuestas pueden atribuirse a este metaanálisis ¹⁴⁴.

1.4.5.2. Asociación entre placa carotídea y eventos adversos cardiovasculares

Varios estudios han intentado encontrar una asociación entre enfermedad cardiovascular prevalente e incidente y la presencia de PC. Sin embargo, al igual que ocurre al analizar el GIMC, existe una heterogeneidad en cuanto a la definición de la PC y a la evaluación de la misma, bien sea como variable binaria (ausencia o presencia), variable categórica mediante análisis visual (ausencia de PC, PC pequeña, moderada o severa), cuantitativas (número de PC, grosor y área de las mismas) o introducción de fenotipos de PC como presencia de irregularidades o calcificación ¹¹⁹. En la **Tabla X** se resumen los estudios más destacados publicados.

Estudio	Características del estudio	Objetivos	RR PC (IC 95%)
Tromsø Study ¹³⁴	Tamaño muestral: 6226 (44,0% mujeres) Edad: 25-84 años Seguimiento: 6 años Definición PC: protrusión localizada de la pared del vaso hacia la luz	IAM	RR IAM tercil área de PC más elevado: - Hombres = 1,56 (1,04-2,36) - Mujeres = 3,95 (2,16-7,19)
APSIS ¹³⁶	Tamaño muestral: 558 (33,0% mujeres) Edad: 60 ± 7 años Seguimiento: mediana 3 años Definición de PC: área diferenciada con GIMC superior al doble que la región adyacente	IAM Muerte cardiovascular	RR evento presencia PC = 1,83 (0,96-3,51)
KIDH ¹²⁵	Tamaño muestral: 1288 pacientes (0% mujeres) Edad: 42-60 años Seguimiento: 1 mes-2,5 años Definición de PC: área con calcificación o protrusión focal de la luz (medida a nivel del bulbo carotídeo)	IAM ACV Muerte cardiovascular y mortalidad total	RR PC pequeña = 4,15 (1,51 -11,47) RR PC grande = 6,71 (1,33-33,91)
Rotterdam Study ¹¹⁶	Tamaño muestral 6389 (61,9% mujeres) Edad: 63,9 ± 9,2 años Seguimiento: 7-10 años Definición de PC: engrosamiento focal respecto al área circundante con protrusión hacia la luz	IAM	HR PC severa = 1,83 (1,27-2,62)
ARIC ¹²²	Tamaño muestral: 13 145 (56,8% mujeres) Edad media: 54 ± 5,8 años Seguimiento: Mediana 15,1 años Definición de PC: 2 de 3 criterios: 1) GIMC > 1,5 mm; 2) protrusión intraluminal; 3) Alteración estructural de la pared	IAM Muerte cardiovascular Revascularización	HR varía según los factores de riesgo Modelo con PC y GIMC aumentaba AUC de 0,742 a 0,755
MDCS ¹⁰⁶	Tamaño muestral: 5163 (59,5% mujeres) Edad : 46-68 años Seguimiento: mediana 7 años Definición de PC: engrosamiento focal > 1,2 mm	IAM Muerte cardiovascular	RR presencia de PC = 1,81 (1,14-2,87)
Cournot et al ¹³⁷	Tamaño muestral: 2561 (38,2% mujeres) Edad: media 51,6 ± 10,5 años Seguimiento: 2-10 años Definición de PC: protrusión focal en la luz vascular	Muerte cardiovascular IAM Angina	RR presencia de PC = 2,81 (1,84-4,29)
CCCC ¹³⁵	Tamaño muestral: 2190 (61,9% mujeres) Edad: ≥35 años Seguimiento: mediana 10,5 años Definición de PC: graduación basada en estenosis: 1) <30%, 2) 30-49%, 3) 50-99%, 4) 100%	IAM Angina Muerte cardiovascular Revascularización ACV	RR por cada 1 punto de incremento en el score de PC = 1,11 (0,99 -1,24)
NOMAS ¹⁴⁵	Tamaño muestral: 1118 (59,0% mujeres) Edad: 68 ± 8 años Seguimiento: media 2,7 años Definición de PC: GIMC > 50% de la pared adyacente. Clasificadas como calcificadas o no calcificadas	IAM ACV Muerte cardiovascular	RR PC calcificada = 2,40 (1,00-5,80) RR PC no calcificada = 1,50 (0,70 - 3,40)

Estudio	Características del estudio	Objetivos	RR PC (IC 95%)
Three-City Study ¹²⁷	Tamaño muestral: 5895 (62,9% mujeres) Edad media: 65-85 años Seguimiento: mediana 5,4 años Definición de PC: engrosamiento íntima media carotídea $\geq 50\%$ respecto a la pared circundante	IAM Angina Muerte cardiovascular Revascularización	HR evento cardiovascular - Presencia de PC = 1,50 (1,00-2,20) - Presencia de PC ≥ 2 sitios = 2,20 (1,60-3,10)
CHS ⁹⁹	Tamaño muestral: 5020 (61,2% mujeres) Edad: 72,6 \pm 5,5 años Seguimiento: 5 días-12 años (mediana 11 años) Definición de PC: PC de alto riesgo: placas marcadamente irregulares, ulceradas, hipodensas, heterogenicidad > 50% del volumen de PC	IAM ACV Muerte cardiovascular Mortalidad por todas las causas	RR evento cardiovascular PC alto riesgo = 1,38 (1,14-1,67) RR mortalidad PC de alto riesgo = 1,23 (1,04-1,44)
Framingham Offspring Study ¹³⁰	Tamaño muestral: 2965 (55,3% mujeres) Edad: 58 \pm 10 años Seguimiento: promedio 7,2 años Definición de PC: GIMC arteria carótida interna $\geq 1,5$ mm	IAM Angina Muerte cardiovascular ACV Claudicación Insuficiencia cardiaca	HR presencia de PC = 1,92 (1,49-2,47)
Prati et al ¹⁴⁶	Tamaño muestral: 1348 (53,0% mujeres) Edad: 118-99 años Seguimiento: 12 años Definición de PC: estructura focal que protruye en el lumen con GIMC máximo > 1,5 mm	Muerte cardiovascular ACV	Incidencia de eventos para el grupo con score de PC elevado: - 50-75 años = 2,9% (1,1-7,5) - > 75 años = 9,6% (5,6-17,0)
Stork et al ¹⁴⁷	Tamaño muestral 403 (0% mujeres) Edad: 77,7 \pm 3,5 años Seguimiento: 48 meses Definición de PC: engrosamiento focal con protrusión hacia la luz	Muerte cardiovascular	RR por PC = 1,16 (1,03-1,31)
Xie et al ¹⁴²	Tamaño muestral: 3258 (59,0% mujeres) Edad: 38-79 años Seguimiento: 5 años Definición de PC: GIMC $\geq 1,5$ mm	IAM ACV	RR eventos presencia PC en carótida común = 1,90 (1,15-3,13). RR eventos presencia PC en la bifurcación = 1,26 (0,86-1,83)
CAFES-CAVE ¹⁴⁸	Tamaño muestral: 10 000 (30,5% mujeres) Edad: 52,3 \pm 6,3 años Seguimiento: 10 años Definición de PC: Clase I: normal, Clase II: GIMC > 1 mm Clase III: GIMC > 1 mm con aumento irregular de ecogenicidad, Clase IV: placa estenótica con estenosis > 50%	IAM Muerte cardiovascular Revascularización	Porcentaje de eventos según clase: - Clase I = 0,1% - Clase II = 8,6% - Clase III = 39,3% - Clase IV = 81,5%
MESA ¹⁰²	Tamaño muestral: 6562 (52,6% mujeres) Edad: 61,1 \pm 10,2 años Seguimiento: media 7,8 años Definición de PC: según el grado de estenosis: 0%, 1-24%, 24-49%, > 50% (definido como velocidad sistólica pico ≥ 125 cm/s)	EAC (IAM, muerte cardiovascular, angina, revascularización) ACV Muerte tras ACV	HR PC > 0% = 1,67 (1,33-2,10) HR PC 25% = 1,67 (1,30-2,13)

Tabla X: Resumen de los principales estudios que relacionan presencia de PC con enfermedad cardiovascular incidente. Adaptado de Naqvi *et al.*¹¹⁹.

Recientemente, el desarrollo de la ecografía en tres dimensiones y de sistemas semiautomáticos para su cuantificación ha permitido la posibilidad de cuantificar el

volumen de la PC. Se han publicado los primeros estudios que relacionan la presencia de EAC y aumento del riesgo de eventos cardiovasculares. En un artículo reciente Wannarong *et al.* evaluó la progresión o regresión del GIMC y la extensión de la PC medida por área total y volumen total de la PC para predecir eventos cardiovasculares en 343 pacientes. Mediante análisis de Kaplan-Meier se objetivó que la progresión del volumen total de PC predecía cualquier evento cardiovascular (ACV, muerte, accidente isquémico transitorio [AIT] e IAM) ($p = 0,001$) mientras que la progresión del área total de PC o GIMC no predijeron eventos cardiovasculares ($p = 0,143$ y $0,455$ respectivamente). En el análisis por medio de la regresión de Cox, la progresión del volumen total de PC persistió como predictor significativo de eventos tras ajuste por FRCV ($p = 0,001$), del mismo modo la disminución en el GIMC predijo eventos cardiovasculares de manera inversa ($p = 0,004$)¹⁴⁹. En la misma línea, Johri *et al.* cuantificaron mediante ecografía carotídea en 2D y 3D PC situadas a nivel del bulbo en 70 pacientes consecutivos sometidos a cateterismo cardiaco el mismo día. El grosor máximo de PC medido en 2D obtenía menor sensibilidad y VPN que la medición del volumen carotídeo mediante ecografía en 3D (94% frente a 98% y 75% frente a 93% respectivamente)¹⁵⁰.

1.4.5.3. Grosor de la íntima media carotídea y placa carotídea en la predicción de riesgo cardiovascular

Que se hayan registrado asociaciones entre GIMC y PC con enfermedad cardiovascular incidente y prevalente, no significa que la adición de los mismos a los FRCV clásicos o a las funciones de riesgo mejore la predicción de EAC. Los análisis estadísticos más utilizados para discriminar y calibrar los modelos predictores de riesgo cardiovascular incluyen mejora en el área bajo la curva (AUC) de la *Receiver Operating Characteristic* (ROC), el *Net Reclassification Improvement* (NRI) y el *Integrated Discrimination Improvement* (IDI) y test para la calibración de modelos como el Hosmer-lemeshow o el test de Grønnesby-Borgan. Además es necesario reflejar el número de sujetos reclasificados en otra categoría de riesgo tras la adición del nuevo marcador.

Nambi *et al.* estudiaron el valor de la ecografía carotídea en la predicción de eventos cardiovasculares (IAM, muerte y revascularización) en 13 145 pacientes de mediana edad sin antecedentes de enfermedad vascular elegidos para participar en el estudio ARIC entre 1987 y 1989. Tras un seguimiento medio de 15,2 años se registraron 1822 eventos. Tanto en mujeres como en varones se objetivó un aumento del AUC al añadir el GIMC, la PC o ambos a los FRCV clásicos, aunque éste fue escaso (incremento AUC = 0,013; IC al 95% 0,008-0,017). Respecto al NRI, el modelo que tiene en cuenta tanto los FRCV como el valor del GIMC y la PC consigue un NRI global y clínico (NRI en el grupo de pacientes intermedio) superior al resto de modelos con valores de 9,9% (NRI clínico 21,7%) en toda la muestra comparado con el modelo que tiene en cuenta solo los FRCV clásicos; sin embargo no hubo reclasificaciones de bajo a alto riesgo o viceversa con la adición de los parámetros carotídeos. El IDI también demuestra que la capacidad predictiva del modelos mejora al añadir el GIMC y la presencia de PC a los FRCV tradicionales tanto en la población en conjunto (IDI = 0,011) como en hombres (IDI = 0,013) y en mujeres (IDI = 0,009). Ninguno de los modelos consiguió una buena calibración al ser comparados con el test de Grønnesby-Borgan, no obstante ésta mejoraba con la adición del GIMC y/o la PC. Al dividir los grupos por sexo el modelo de GIMC más FRCV tradicionales consigue mejor ajuste en hombres mientras que en mujeres la combinación de FRCV más GIMC y presencia de PC tiene mejor ajuste ¹²².

Tras los resultados del estudio ARIC, Lorenz *et al.* publicaron los resultados del estudio CAPS que evaluó la predicción de riesgo cardiovascular en 4094 individuos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular seguidos durante 10 años. En dicho estudio la adición del GIMC en distintos modelos predictivos (incluyendo el score de riesgo de Framingham y el SCORE) no suponía una mejora en la predicción del riesgo cardiovascular. La adición del GIMC medido a nivel de la carótida común al modelo predictivo basado en el score de Framingham consiguió una reclasificación de 357 sujetos (8,1 %) y un NRI de -1,41 % (p estadísticamente no significativa), la mayoría de los mismos fueron trasladados a una categoría

1 ■ INTRODUCCIÓN

de riesgo inferior. El test de Hosmer-Lemeshow demostró una falta de ajuste adecuado de todos los modelos examinados. La conclusión de este estudio es que el GIMC, a pesar de su asociación con eventos cardiovasculares, no mejora la reclasificación del riesgo de los eventos cardiovasculares. Sin embargo existen varias limitaciones atribuidas al mismo como es el hecho de que los eventos cardiovasculares no se recogían directamente sino que se recogían a partir de los registros del sistema de salud, además la tasa de eventos fue baja incluso en el grupo de mayor riesgo (sirva como ejemplo la tasa de eventos en el grupo de más alto riesgo, más de 20 % a 10 años, que fue de 3,3%)¹⁵¹.

Más recientemente, Polak *et al.* valoraron la utilidad de añadir el GIMC medio medido a nivel de la carótida común y el GIMC máximo medido a nivel de la carótida interna al score de riesgo de Framingham en 2965 pacientes del *Framingham Offspring Cohort Study* seguidos durante una media de 7,2 años. El NRI aumentó significativamente tras la adición de el GIMC a nivel de la carótida interna (7,6%, $p < 0,001$) pero no al añadir el GIMC de la carótida común (0,0%, $p = 0,99$). La presencia de PC, definida como engrosamiento de la intima media carotídea de 1,5 mm a nivel de la carótida interna, aumentó el NRI a 7,3% ($p = 0,01$) con un aumento del estadístico C de 0,014 (IC al 95 % 0,003-0,025)¹³⁰.

Van der Oord *et al.* realizaron un metanálisis que considera estudios ya mencionados^{48, 105, 107, 116, 126, 130} analizando el valor adicional del GIMC para el cálculo del riesgo cardiovascular. En conjunto el AUC aumentó de 0,726 en los modelos que utilizaban los FRCV tradicionales para predecir el riesgo cardiovascular a 0,729 con la adición del GIMC ($p = 0,8$), es decir que existe un ligero incremento en el AUC pero no es estadísticamente significativa¹⁴³.

Simon *et al.* revisaron varios estudios poblacionales llegando a las siguientes conclusiones: el GIMC es un predictor de riesgo relativamente modesto de EAC (rango de

RR 1,4-3,2) y ligeramente superior para ACV (RR 2,3-3,5), la adición del GIMC a la predicción de EAC mediante FRCV tradicionales aporta una discreta mejoría de la curva ROC (0,77 frente a 0,78) sin disponer en ese momento de datos suficientes para el ACV, finalmente la predicción de EAC mediante PC era superior a la medición del GIMC ¹⁵².

Den Ruijter *et al.* publicaron un metanálisis en 2011 con 14 estudios de cohortes con una población total de 45828 individuos y un seguimiento medio de 11 años. En conjunto se objetivaron 4007 eventos cardiovasculares con 2284 IAM y 1971 ACV. Se realizó el cálculo el riesgo cardiovascular según el score de riesgo de Framingham y posteriormente se ajustó según los valores del GIMC para calcular el riesgo de tener un primer evento cardiovascular. El estadístico C de ambos modelos era similar (0,757; IC al 95% 0,749-0,764 para el score de riesgo de Framingham y 0,759; IC al 95% 0,752-0,766 al añadir el resultado del GIMC). El NRI resultante de la adición del GIMC fue pequeño (0,8%; IC al 95% 0,1%-1,6%). En aquellos sujetos de riesgo intermedio se obtuvo un NRI de 3,6% (IC al 95% 2,7-4,6%) sin registrarse diferencias entre los sexos. Se concluyó que la adición del GIMC al cálculo del score de riesgo de Framingham mejoraba la predicción a 10 años de eventos cardiovasculares, aunque el valor clínico de este aumento es pequeño ¹⁵³. Posteriormente el mismo grupo publicó una revisión que evaluaba distintos métodos de imagen para la evaluación de aterosclerosis subclínica (GIMC, PC, score de calcio coronario y función endotelial) en la valoración de la predicción de riesgo cardiovascular. Se valoraron 12 estudios en los que se utilizó el GIMC con una diferencia de estadístico C entre 0 y 0,03 y un NRI entre -1,4 y 12,0%, mientras que en los 6 estudios que consideraron la existencia de PC se obtuvo una diferencia de estadístico C entre 0,01 y 0,05 y un NRI entre 8,0 y 11,0% ¹⁵⁴.

En conjunto, los datos disponibles muestra que tanto el GIMC como la presencia de PC pueden ayudar a mejorar la predicción de riesgo cardiovascular, aunque la magnitud de esta mejoría es variable.

1.4.5.4. Comparación de los distintos segmentos carotídeos en la predicción del riesgo cardiovascular

Hasta la fecha pocos estudios han evaluado que segmentos carotídeos son mejores para predecir eventos cardiovasculares en lo que se refiere a la medición del GIMC. Algunos autores especulan que la medición del GIMC a nivel del bulbo y la carótida interna es mejor predictor de eventos cardiovasculares que el medido a nivel de la carótida común puesto que es a ese nivel, zona de flujo sanguíneo turbulento, donde se forman las PC ¹¹⁹.

En el CHS el RR para IAM o ACV incidente era superior para la combinación del GIMC medido a nivel de la carótida común y la carótida interna que la medición por separado del GIMC en ambos segmentos (RR = 1,36; IC al 95% 1,25-1,47 para la combinación, frente a RR = 1,27; IC al 95% 1,17-1,38 para la carótida interna y RR = 1,30; IC al 95% 1,20-1,41 para la carótida común). Cuando se comparaban ambos segmentos entre sí se objetivó que el GIMC medido a nivel de la carótida interna tenía un RR mayor de EAC incidente que el GIMC de la carótida común (RR = 1,34; IC al 95% 1,20-1,50 frente a RR = 1,24; IC al 95% 1,12-1,38)⁴⁷. En el *Framingham Offspring Study* tanto el valor máximo de GIMC de la carótida interna como el valor medio del GIMC de la carótida común y la presencia de PC en la carótida interna (engrosamiento de la íntima mayor de 1,5 mm) fueron predictores de eventos cardiovasculares con HR ajustado para enfermedad cardiovascular por desviación estándar de GIMC de carótida común 1,13 (IC al 95% 1,02-1,24); 1,21 para la carótida interna (IC al 95% 1,13-1,29) y 1,92 (IC al 95% 1,49-2,47). Sin embargo, solo el GIMC máximo a nivel de la carótida interna y la PC se asociaron a una mejoría significativa de la predicción de eventos cardiovasculares respecto al score de riesgo de Framingham (cambio en el estadístico C 0,003 (IC al 95% 0,000-0,007) para el GIMC a nivel de la carótida común, 0,009 (IC al 95% 0,003-0,016) para la carótida interna y 0,014 (IC al 95% 0,003-0,025) para PC ¹³⁰. El estudio ARIC no objetivó diferencias en la predicción de eventos cardiovasculares en los 12 576 individuos del estudio seguidos durante una media de 15,2 años.

El AUC en los modelos de predicción de eventos cardiovasculares a diez años fueron 0,741 al utilizar FRCV tradicionales, 0,754 al utilizar FRCV clásicos, presencia de placa y GIMC medido en todos los segmentos y 0,753 al utilizar FRCV clásicos, presencia de placa y GIMC medido a nivel de la carótida común. A pesar de existir discrepancias en la clasificación del riesgo de los pacientes comparando los modelos de FRCV clásicos, presencia de placa y GIMC medido en todos los segmentos frente al modelo de FRCV clásicos, presencia de placa y GIMC medido a nivel de la carótida común no se objetivaron diferencias significativas tanto en el NRI neto como en el clínico (en pacientes de riesgo alto-intermedio) ni el test de Grønnesby–Borgan¹⁵⁵. Los resultados a 10 años del estudio CAPS no solo muestran que el GIMC no incrementa el riesgo de EAC sino que también objetivó que no hay diferencias en la capacidad para predecir el riesgo cuando se examinaron segmentos arteriales carotídeos de forma individual¹⁵¹.

En conclusión, a pesar de que estudios como el *Framingham Offspring Study* han objetivado que el GIMC máximo medido a nivel de la carótida interna puede ser superior a la medición de la carótida común, el estudio ARIC mostró que la medición del GIMC medio a nivel de la carótida común tenía un valor similar que la medición del GIMC a nivel de todos los segmentos. Desde el punto de vista clínico la medición del GIMC a nivel de la carótida común es más fácil de realizar y obtiene valores más fiables. Sin embargo, cualquiera que sea el abordaje adoptado, siempre debemos realizar una búsqueda de la presencia de PC.

1.4.5.5. Comparación del grosor de la íntima media carotídea frente a la placa carotídea en la predicción de riesgo cardiovascular

Como ya se ha señalado previamente, el estudio ARIC objetivó que la presencia de PC era superior al GIMC aislado para mejorar la predicción de riesgo cardiovascular en mujeres, no así en hombres. En conjunto al considerar la población total la combinación del GIMC y PC conseguía una mejora superior en la predicción de EAC¹²². Peters *et al.* no consiguió demostrar mejoría del estadístico C o del NRI

en un metanálisis de estudios que utilizaron el GIMC en la valoración del riesgo cardiovascular mientras que la PC si logró una mejoría de dichos parámetros ¹⁵⁴.

Un reciente metanálisis comparó la utilidad del GIMC y la PC en la predicción de eventos cardiovasculares (IAM) y en la detección de EAC. Para el primer objetivo se analizaron 11 estudios poblacionales con 54 336 pacientes observándose una mayor precisión diagnóstica (AUC = 0,64 frente a AUC = 0,61 con OR = 1,35; IC al 95% 1,03-1,82; p = 0,049), un mayor VPN para IAM a 10 años (96,0% para PC con IC al 95% 95,3-96,4% frente a 95,2% con IC al 95% 94,5-96,0% para el GIMC) y una tasa de eventos anuales de IAM tras resultados negativos menor (0,40%; IC al 95% 0,36-0,47 para PC y 0,47; IC al 95% 0,42-0,55 para el GIMC) para la PC comparada con el GIMC. En lo que respecta al valor diagnóstico de la ecografía carotídea en la EAC se analizaron 27 estudios de cohortes con 4878 sujetos obteniéndose un mayor incremento en el AUC para la PC comparado con el GIMC, no obstante este incremento no fue significativo (0,76 frente a 0,74; p = 0,21). Al igual que en los metanálisis del GIMC la principal limitación de éste es la heterogenicidad entre los distintos estudios, además en el artículo no se mencionan test estadísticos, ya mencionados previamente, para la evaluación de la mejora en la predicción de riesgo como NRI, IDI, porcentaje reclasificados y calibración del modelo ¹⁵⁶.

1.5.5.6. Parámetros carotídeos y pruebas invasivas y no invasivas para el estudio de enfermedad arterial coronaria

Los estudios epidemiológicos anteriormente mencionados, que relacionan la existencia de GIMC elevado y PC con eventos cardiovasculares ^{47, 98, 102, 106, 116, 125, 127, 134, 141, 145, 149, 150}; así como diversos estudios postmortem, que muestran una adecuada correlación entre la existencia de lesiones en el territorio coronario y carotídeo ¹⁵⁷⁻¹⁵⁹, han llevado a numerosos investigadores a evaluar la posibilidad de utilización de la ecografía carotídea en la valoración de pacientes con sospecha de EAC sometidos a pruebas invasivas y no invasivas para el diagnóstico de la misma.

Sin embargo, existen dificultades en la valoración conjunta de los mismos debido a los diferentes criterios de selección de la población a estudio (incluyéndose en algunos casos sujetos con enfermedad vascular o coronaria previa), a los métodos para la detección de EAC empleados (test de detección de isquemia y/o visualización invasiva/no invasiva de las arterias coronarias), a la variabilidad en los protocolos de medición carotídea, en los parámetros utilizados (GIMC máximo, GIMC medio, suma de diferentes segmentos, PC, combinación GIMC y PC...), en su definición e incluso en el umbral y el método empleado en la valoración de la aterosclerosis coronaria (método visual, métodos cuantitativos, ecografía intravascular...).

Nowak *et al.* objetivaron asociación estadísticamente significativa entre la prevalencia de PC y EAC significativa definida como estenosis mayor o igual al 50% en 184 sujetos con sospecha de cardiopatía isquémica sometidos a ergometría mediante cicloergómetro y posterior coronariografía (48,6% frente a 76,9%; $p < 0,01$; 53,1% de PC bilaterales). También observó mayor prevalencia de placas en EAC multivaso (54,0% monovaso frente a 84,5% multivaso; $p < 0,001$) siendo también más frecuente las PC bilaterales en los pacientes con EAC multivaso (63,3% frente a 21,6% en monovaso; $p < 0,05$). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas respecto al GIMC. El análisis de las curvas ROC demuestra una discriminación adecuada de EAC significativa mediante presencia de PC ($67,9 \pm 5,7\%$), obteniendo un mayor poder de discriminación al combinar la presencia de angina y PC ($70,7 \pm 5,7\%$). Por último el poder de la ecografía carotídea es superior a la existencia de una prueba eléctricamente positiva ($65,5 \pm 6,0\%$) pero no a una prueba clínica y eléctrica positiva ($81,0 \pm 6,7\%$)¹⁶⁰. Los criterios de exclusión se centraron en las causas que impedían una interpretación electrocardiográfica de la ergometría y no en la EAC existiendo hasta un 38,0% de individuos con IAM previo.

Nagai *et al.* objetivaron un incremento progresivo del GIMC de la carótida común en 507 pacientes clasificados como ausencia de EAC ($0,52 \pm 0,14$ mm), EAC posible

1 ■ INTRODUCCIÓN

($0,64 \pm 0,13$ mm) y definitiva ($0,75 \pm 0,16$ mm) en función de parámetros clínicos, electrocardiográficos y pruebas no invasivas como ergometría y/o SPECT de perfusión con ^{204}Tl . En el análisis multivariado se objetivó que el riesgo de padecer EAC aumentaba 1,91 (IC al 95% 1,46-2,50) por cada 0,1 mm de incremento de GIMC. La conclusión del estudio es que el GIMC está aumentado en sujetos con isquemia miocárdica detectada por ergometría o SPECT, al igual que en pacientes con EAC manifiesta sugiriendo que su uso podría ayudar al diagnóstico de sujetos asintomáticos con EAC ¹⁶¹.

Karabay *et al.* intentaron aplicar la ecografía carotídea como método para identificar EAC significativa en 87 pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica, síntomas sugestivos de angina y ergometría no concluyente sometidos a realización de SPECT con $^{99\text{m}}\text{Tc}$. El resultado positivo del SPECT se asoció de forma significativa con GIMC elevado ($0,82 \pm 0,33$ mm frente a $0,63 \pm 0,21$ mm; $p = 0,004$). Se objetivó que un valor de 0,66 mm obtenía una sensibilidad del 39,0%, especificidad de 72,5%, VPP 27,0% y VPN 82,0% para predicción de EAC mediante SPECT positivo. Se concluyó que el GIMC es útil para excluir EAC en pacientes con ergometría no concluyente dado su alto VPN y podría utilizarse para evitar la realización de pruebas más costosas o pruebas más invasivas ¹⁶².

Akosah *et al.* valoraron la utilidad de la ecografía carotídea para predecir EAC en 236 pacientes sin antecedentes de EAC sometidos a coronariografía. De estos, el 68,6% habían realizado previamente una prueba no invasiva para el diagnóstico de EAC y a todos ellos se les realizó una ecografía carotídea definiendo aterosclerosis carotídea como GIMC mayor o igual de 1 mm o presencia de PC (áreas focales de íntima que protruyen en el luz carotídea). Se definió EAC significativa como estenosis coronaria mayor o igual al 50%. En el análisis de regresión logística la aterosclerosis carotídea predecía EAC significativa obteniéndose un riesgo no ajustado de 2,2 (IC al 95% 1,2-4,0; $p < 0,010$). De las 162 pruebas no invasivas realizadas, 114 fueron positivas y 48 negativas para isquemia o dudosas. En el grupo de prueba no

invasiva positiva, únicamente 41 pacientes (36,0%) tenía estenosis coronaria mayor o igual al 50%, porcentaje que aumentaba al 65,9% si se consideraba el subgrupo de pacientes con prueba positiva y alteración carotídea. En el grupo de pacientes con prueba negativa el 16,7% tenían EAC significativa, mientras que la ausencia de aterosclerosis carotídea asociada a una prueba de estrés negativa conseguía un VPN de 87,5% ¹⁶³. La presencia de aterosclerosis carotídea reclasificó a alto riesgo cardiovascular al 57,0% de los sujetos de bajo riesgo por el score de Framingham y al 54,4% de los individuos de bajo riesgo sin EAC.

Heuten *et al.* evaluaron la utilidad de la ecocardiografía carotídea para predecir EAC en 90 pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica previa con EE dudoso para isquemia miocárdica sometidos a SPECT de perfusión con ^{99m}Tc. El GIMC medio de la arteria carotídea común fue $0,642 \pm 0,1028$ mm y un 15% tenían PC presentando este grupo valores de GIMC más elevados. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el GIMC entre los pacientes con SPECT positivo (17 pacientes) y negativo ($0,63576 \pm 0,08456$ mm vs $0,64389 \pm 0,10706$ mm; $p = 0,8$). Ni los parámetros carotídeos analizados (GIMC, PC) ni los FRCV clásicos (edad, sexo, IMC, HTA, DM dislipemia) fueron predictores positividad de SPECT de perfusión en el análisis de regresión logística ¹⁶⁴. Las limitaciones anteriormente expuestas en el estudio de Karabay son aplicables a este estudio.

Kanwar *et al.* publicaron un estudio sobre la utilidad de la ecografía carotídea para mejorar la habilidad de una prueba de estrés no invasiva en 50 pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica previa con síntomas de EAC sometidos a ecografía carotídea, test de estrés y angiografía. La medición carotídea se realizó en la zona más alterada de la carótida común, bifurcación o carótida interna, considerándose GIMC aumentado si el GIMC era mayor del percentil 75 para edad, sexo y raza del sujeto de estudio. La PC se definió como engrosamiento de la íntima media carotídea mayor del 50% del GIMC adyacente y se clasificó a las misma en

1 ■ INTRODUCCIÓN

función de su morfología como tipo A (homogénea), tipo B (heterogénea con calcificaciones) y tipo C (superficie irregular). Los pacientes fueron sometidos a distintas pruebas no invasivas de estrés (21 pacientes test con adenosina, 28 ecografía de ejercicio/SPECT de perfusión con cinta móvil y un paciente ecocardiografía de estrés con dobutamina) con un porcentaje elevado (64,0%) de pruebas dudosas. El 83,3% de los pacientes con test de estrés positivos tenían EAC mayor del 50%, en una de las arterias coronarias mientras que en el caso de prueba negativa, el 34,2% tenían EAC significativa. Los sujetos con EAC mayor del 50% tenían GIMC medio mayor del percentil 75 en un porcentaje mayor que aquellos sin EAC (73,9% frente a 44,4%; $p = 0,047$), así como un mayor porcentaje de PC (95,7% frente a 59,3%, $p = 0,003$) y PC de tipo B o C (56,5% frente a 18,5%; $p = 0,001$) pero no de PC calcificadas (52,1% frente a 25,9%; $p = 0,08$). En el análisis multivariado la PPT de EAC, la presencia de PC, la positividad de la prueba de estrés (de grado moderado-severo) y los antecedentes de HTA se asociaron independientemente con la existencia de EAC. De los 12 pacientes con prueba de estrés positiva el 83,3% (10 sujetos) tenían PC, 9 de los cuales tenían EAC significativa. De los 38 pacientes con test de esfuerzo negativo o dudoso, 28 (73,7%) tenían PC y de ellos 13 (46,4%) tenían EAC significativa (RR = 1,8; IC al 95% 1,1 - 1,9; $p = 0,007$). En ningún sujeto del grupo con test de esfuerzo negativo/dudoso y ausencia de PC se detectó EAC. Se concluyó que la presencia de PC en pacientes con test negativo o dudoso doblaba el riesgo de tener EAC mientras que su ausencia tenía un VPN del 100% en este tipo de pacientes ¹⁶⁵.

Ahmadvazir *et al.* estudiaron a 591 pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular con dolor torácico remitidos para realización de ecografía de estrés a los que se le realizó una ecografía carotídea. El 61,6% de los pacientes fueron sometidos a ecocardiografía de ejercicio y el 38,4% a ecocardiograma de estrés farmacológico con dobutamina con 11,3% de pruebas positivas. Se realizaron mediciones del GIMC a nivel de la pared distal de la carótida común y bifurcación carotídea por método semiautomático de cuantificación y se definió la presencia de PC según los criterios del

consenso Mannheim⁹⁵ y la presencia de enfermedad carotídea como GIMC mayor al percentil 75 o presencia de PC. Se realizó coronariografía a 83 pacientes (14,0%) objetivándose estenosis coronaria mayor o igual del 50% en 39 (47,0%). Se objetivó EAC significativa en 33 de los 66 sujetos con prueba positiva y en 2 de los 17 sujetos con prueba negativa. En el análisis multivariado tanto la presencia de ecocardiografía positiva (OR = 10,17; IC al 95% 2,03-50,89; p = 0,005) como la presencia de PC aumentaban la probabilidad de presentar EAC mayor o igual al 50% en la coronariografía (OR = 3,35; IC al 95% 1,06-10,55; p = 0,024) con significación estadística en el caso de la PPT pero sin relevancia clínica (OR = 1,018; IC al 95% 1,00-1,36; p = 0,047). A diferencia de la PC el GIMC superior al percentil 75 no alcanzó significación estadística (p = 0,805) para la detección de EAC en el análisis multivariado. La adición de la presencia de enfermedad carotídea a la prueba de estrés aumentaba el VPP de 56,1% a 64,7% manteniendo un alto VPN (en torno al 80%). La enfermedad carotídea también consiguió una reclasificación del riesgo calculado según el score de Framingham en los individuos con ecocardiograma negativo (41 % fueron ascendidos a un rango superior y 24% descendidos), no obstante si nos centramos en el grupo sin DM y sin tratamiento preventivo con ecografía de estrés negativo la cifra estimada era del 34%. Las conclusiones del estudio son que en el grupo de pacientes con sospecha de EAC sometidos a ecocardiograma de estrés la prevalencia de patología carotídea fue superior a la presencia de isquemia miocárdica. La enfermedad a nivel de la carótida puede llevar a una reclasificación de los pacientes respecto al score de riesgo de Framingham con implicaciones importantes en prevención primaria. La presencia de PC es superior a la PPT para la predicción de EAC y mejora el VPP de la ecocardiografía de esfuerzo¹⁶⁶.

Sachpekidis *et al.* no encontraron asociación entre la presencia de PC (definida como engrosamiento focal mayor de 1,2 mm) y ecografía de estrés con perfusión de dobutamina positiva en 130 pacientes, 43,1 % con antecedentes de EAC, sometidos a dicha prueba (prevalencia PC 89,1 % en ecografía positiva frente a 76,2% en negativa, p = 0,1)¹⁶⁷.

1 ■ INTRODUCCIÓN

Otro artículo que relaciona métodos de perfusión miocárdica con el GIMC es el publicado en 2013 por Karaçalioglu *et al.* En él se realizó la medición del GIMC bilateral de forma manual en 199 pacientes con sospecha de EAC, alguno de los mismos con antecedentes de cardiopatía isquémica, sometidos a SPECT de perfusión con ^{99m}Tc . Tras la anamnesis, ECG y SPECT se detectaron 52 pacientes con defectos de perfusión sugestivos de EAC. La correlación entre el aumento del GIMC y la presencia de SPECT anormal fue pobre ($r = 0,187$; $p = 0,08$) sin encontrarse relación significativa entre el GIMC y un score semicuantitativo para la valoración de la extensión y severidad de los defectos de perfusión ($r = 0,1017$; $p = 0,131$)¹⁶⁸. Por el contrario, Djaberi *et al.* identificaron al GIMC mayor o igual al percentil 75 como predictor de la presencia y extensión de defectos de perfusión miocárdica por ^{99m}Tc SPECT en 98 pacientes con DM asintomáticos ($\beta = 4,41$; IC al 95% 3,05-5,76; $p < 0,001$)¹⁶⁹.

Además de los artículos mencionados que relacionan la ergometría, ecocardiografía de estrés y las técnicas de imagen de perfusión miocárdica, también existen en la literatura publicaciones que relacionan la angiografía no invasiva mediante TC coronario y el GIMC.

Schroeder *et al.* realizaron en el 2013 un estudio que relacionaba el GIMC, el score de calcio y la angiografía coronaria por TC en 50 pacientes asintomáticos sin antecedentes de enfermedad vascular. Se identificó aterosclerosis en al menos uno de las modalidades mencionadas en todos los pacientes y no se objetivó relación estadísticamente significativa entre la presencia de PC y aterosclerosis coronaria ni entre la aterosclerosis subclínica carotídea y score de calcio mayor a 0¹⁷⁰.

Cohen *et al.* publicaron en 2013 un estudio que trataba de establecer la relación entre la aterosclerosis carotídea, el calcio coronario y la EAC evaluada por coronariografía no invasiva en 150 pacientes remitidos para la realización de TC coronario, 61,3% con síntomas de dolor torácico, 0,7% con arteriopatía periférica y un

10,0% con EAC previa. El protocolo de estudio carotídeo y los criterios de GIMC aumentado y PC se realizaron según el estudio ARIC¹²². El 42,9% de los sujetos no tenían EAC en la angiografía y en el 27,2% se objetivó estenosis coronaria superior al 50%. La presencia de PC predecía la presencia de score de calcio elevado (OR = 5,4; IC al 95% 2,1-13,81; $p < 0,00001$) y aterosclerosis coronaria (OR = 2,81; IC al 95% 1,11-7,10; $p = 0,03$), la presencia de GIMC máximo mayor o igual a 1,5 mm y GIMC medio mayor a 0,75 mm también predecían la existencia de score de calcio elevado (OR = 2,71; IC al 95% 1,17-6,28; $p < 0,001$ y OR = 2,86; IC al 95% 1,26-6,44; $p = 0,011$), no siendo significativos para la predicción de aterosclerosis coronaria (OR = 2,19; IC al 95% 0,93-5,16; $p = 0,073$ y OR = 2,22; IC al 95% 0,98-5,07; $p = 0,058$). La presencia de PC tiene un VPP del 69% para detectar aterosclerosis coronaria por TC, mientras que el VPN de la ausencia de la misma fue de un 71%. Tanto el GIMC como la PC se asociaban a un mayor score de calcio y a una EAC más extensa ($p < 0,0001$). La conclusión del estudio es que la ecografía carotídea, en forma de GIMC y PC, se asocia a presencia y grado de EAC medida por TC¹⁷¹.

Guaricci *et al.* valoraron la relación entre la presencia de EAC medida por TC y la ecografía carotídea, en este caso, en 204 pacientes sintomáticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y PPT de EAC intermedia. Se realizó la medición del GIMC en la pared distal de la arteria carótida común y se definió GIMC elevado como aquel mayor de 0,9 mm. Mediante el TC coronario se calculó el score de calcio, el *segment involvement score* (SIS) y el score de Gensini. El GIMC medio fue $1,0 \pm 0,2$ mm, registrándose valores más elevados en varones e hipertensos. El score de calcio medio fue de 173 ± 409 , se objetivó ausencia de EAC en el 30,9%, EAC no significativa en el 33,8% y estenosis mayor o igual al 50% en 35,3%, con una prevalencia de uno, dos y tres vasos de 20,6%, 7,8% y 6,9% respectivamente. El SIS score fue de $2,8 \pm 3,1$ y el Gensini score fue de $9,3 \pm 13,9$. El análisis multivariado mostró que el GIMC era una predictor de score de calcio elevado (HR = 1,649; IC al 95% 1,0116-1,3414; $p = 0,031659$), ausencia de EAC (HR = 0,169; IC al 95% 0,0133-0,8583; $p = 0,0354$), número total de placas por

1 ■ INTRODUCCIÓN

paciente (HR = 1,969; IC al 95% 1,0467-1,4219; p = 0,010467), número de placas con remodelado positivo (HR = 9,0454; IC al 95% 1,3704-59,7062; p = 0,0222), número de placas de contenido mixto o fibroadiposo (HR = 1,969; IC al 95% 1,047-1,14120; p = 0,031261), presencia de EAC significativa (HR = 21,0864; IC al 95% 2,4093-184,5526; p = 0,0222), puntuación SIS (HR = 1,2438; IC al 95% 1,0860-1,4244; p = 0,0059) y score de Gensini (HR = 1,2468; IC al 95% 1,0898-1,4266; p = 0,001243). El GIMC aumentó progresivamente en pacientes sin EAC ($0,91 \pm 0,17$ mm), sujetos con EAC no obstructiva ($0,94 \pm 0,16$ mm) y pacientes con EAC significativa definida como estenosis mayor o igual al 50% por TC ($1,04 \pm 0,15$ mm); p < 0,001. Además el GIMC se relaciona significativamente con el número de vasos con EAC significativa, el SIS y el score de Gensini. Un valor de GIMC mayor de 1,3 mm se asociaba con un excelente VPP y VPN (100% y 69%) en la predicción de un combinado de placas significativas, remodeladas o mixtas (de aspecto fibroadiposo o placa vulnerable). La conclusión del estudio es que el GIMC predice el score de calcio, la presencia de EAC significativa y la extensión de la misma expresada con el SIS y el score de Gensini en pacientes de riesgo intermedio sintomáticos ¹⁷². Posteriormente el mismo grupo publicó un artículo de sobre la utilidad de la ecografía carotídea y diversos marcadores inflamatorios para predecir EAC significativa en 134 sujetos de riesgo intermedio asintomáticos a los que se realizaba TC coronario. Se objetivó una asociación entre la enfermedad carotídea (definida como presencia de PC en ambas paredes arteriales según el consenso de Mannheim ⁹³⁻⁹⁵) y EAC significativa multivaso definida como estenosis mayor o igual 50% (OR = 2,96; IC al 95% 1,24-7,09; p = 0,015), otros predictores fueron el sexo masculino (OR = 11,56; IC al 95% de 3,99-33,56; p < 0,001), niveles de interleucina 6 (OR = 1,21; IC al 95% 1,06-1,39; p = 0,005) y DM (OR = 5,15; IC al 95% 1,74-15,3; p = 0,003) ¹⁷³.

Chang *et al.* estudiaron la relación entre la ecografía carotídea y la EAC medida por TC, definida como estenosis mayor o igual al 50%, en 120 pacientes con dolor torácico sin antecedentes de cardiopatía isquémica. Se encontró una relación significativa entre la presencia PC (OR = 5,36; IC al 95% 1,63-17,63; p = 0,006) y

EAC en menores de 60 años en el análisis multivariado controlado por FRCV, no así con el GIMC; por el contrario en el grupo de 60 años o más tanto el GIMC a nivel bulbar (OR = 3,86; IC 1,13-13,23; $p = 0,031$) como la presencia de PC se asociaron a EAC significativa (OR = 14,91; IC al 95% 1,06-209,84; $p = 0,045$)¹⁷⁴.

Jeevarethinam *et al.* publicaron un estudio con una cohorte histórica de 150 pacientes consecutivos sin antecedentes de cardiopatía isquémica con sospecha de EAC sometidos a realización de ecografía carotídea y TC coronario entre mayo de 2009 y mayo de 2011. El protocolo de la medición del GIMC se realizó según el protocolo de la Sociedad Americana de Ecocardiografía⁹⁶ y se definió PC como engrosamiento focal mayor del 50% del GIMC circundante. En el caso del TAC coronario se consideró como placa la presencia de una estenosis mayor del 50% y se clasificaron las placas según su composición como calcificadas, no calcificadas o mixtas (fibroadiposas). En el análisis multivariado se identificaron como predictores de cualquier tipo de placa coronaria la dislipemia (OR = 2,42; IC al 95% 1,12-5,17; $p = 0,02$), GIMC medio (OR = 1,34; IC al 95% al 1,03-1,73; $p = 0,03$) y PC con OR de 4,11 (IC al 95% 1,63-10,4; $p = 0,003$). Los predictores de EAC significativa fueron DM (OR = 3,06; IC al 95% 1,11-8,45; $p = 0,03$) y PC (OR = 3,02; IC al 95% 1,44-6,34; $p = 0,003$) con un resultado al borde de la significación clínica y estadística para el GIMC (OR = 1,26; IC al 95% 1,00-1,59; $p = 0,05$). Entre los subtipos de placa coronaria la placa mixta y la calcificada muestra asociación con PC ($p = 0,003$ y $p = 0,04$ respectivamente) y no con el GIMC. Se concluye que la ecografía carotídea puede ser un predictor de prevalencia y severidad de EAC¹⁷⁵.

Djaberi *et al.* valoraron la relación entre el GIMC con la EAC en 150 pacientes asintomáticos con DM y sin enfermedad vascular previa sometidos a TC coronario. La medición del GIMC se realizó según los consensos de la Sociedad Americana de Ecocardiografía⁹⁶ y el consenso de Mannheim de 2006⁹⁴. Los pacientes con score de calcio mayor de 100 tenían un GIMC mayor que los pacientes con score entre 0 y 100

1 ■ INTRODUCCIÓN

(GIMC $0,61 \pm 0,10$ mm frente a $0,74 \pm 0,13$ mm con $p < 0,001$), obteniendo mediante la curva ROC que un GIMC de $0,65$ mm confiere una sensibilidad de 72% y especificidad de 70% para la predicción de un score de calcio superior a 100. En el caso de la angiografía coronaria no invasiva se objetivó un incremento del GIMC desde los pacientes sin EAC (GIMC $0,58 \pm 0,8$ mm) a aquellos con estenosis menor del 50% (GIMC $0,67 \pm 0,12$ mm; $p < 0,001$) y aquellos con estenosis coronaria mayor o igual del 50% (GIMC $0,75 \pm 0,12$ mm con $p = 0,002$); la curva ROC obtiene una sensibilidad del 85% y especificidad del 72% para EAC mayor o igual del 50% con un punto de corte de $0,67$ mm. En el análisis multivariado la edad (HR = 1,05; IC 95% 1,00-1,11; $p = 0,07$), GIMC (HR = 1,01; IC 95% 1,00-1,01; $p = 0,002$) y el valor de hemoglobina glicosilada (HR = 1,50; IC al 95% 1,13-2,00; $p = 0,01$) fueron predictores de EAC significativa¹⁷⁶.

También existen estudios que relacionan la ecografía carotídea con la coronariografía invasiva.

Craven *et al.* publicaron en 1990 un artículo que relacionaba la aterosclerosis carotídea y coronaria en 510 pacientes sometidos a coronariografía (343 sujetos con EAC significativa y 167 controles) excluyéndose sujetos con ACV, AIT, endarterectomía carotídea, SCA reciente o revascularización miocárdica. Para la evaluación de la enfermedad carotídea se realizó un score que representa la suma del GIMC máximo de la pared distal y proximal en la carótida común distal (más de 5 mm de la bifurcación), carótida común proximal (menos de 5 mm de la bifurcación), carótida interna proximal (menos de 5 mm de la bifurcación). En el análisis multivariado el score carotídeo no se asoció con EAC mayor o igual al 50% estimada visualmente en pacientes menores de 50 años ($p = 0,609$ para mujeres y $p = 0,251$ para hombres) y sí en sujetos mayores de 50 años ($p < 0,001$ en ambos sexos). Se concluye que el score carotídeo se asocia de manera robusta, consistente e independiente con la EAC en pacientes mayores de 50 años siendo igual de útil que los FRCV tradicionales para identificar pacientes con EAC¹⁷⁷. El mismo grupo

publicó posteriormente un artículo con 434 pacientes mayores de 40 años que relacionaba la extensión de la patología carotídea con la extensión de la enfermedad coronaria (definida como número de vasos con estenosis mayor o igual al 50% por método visual). En el análisis multivariado se estableció como predictores de EAC extensa en hombres el CT (OR = 6,6), cHDL (OR = 2,9) y score carotídeo (OR = 10,7), mientras que en mujeres los predictores fueron DM (OR = 7,51), cLDL (OR = 3,12) y score carotídeo (OR = 8,16). El porcentaje de clasificación en los distintos modelos (score carotídeo, FRCV clásicos y score carotídeo más FRCV clásicos) eran similares entre sí no consiguiendo una mejora de la reclasificación con el modelo del score carotídeo combinado con FRCV clásicos ¹⁷⁸.

En 1994 Geroulakos *et al.* realizaron un estudio de casos y controles encontrando una tendencia lineal entre el GIMC medio medido a nivel de la carótida común y el número de vasos coronarias con estenosis mayor o igual al 50% determinada por método visual ($r = 0,44$ con $p < 0,0001$). Se estimó un punto de corte GIMC mayor o igual a 0,85 mm para la predicción de EAC obteniendo una sensibilidad de 51 %, especificidad 93%, VPP 97% y VPN de 30%. Con este punto de corte se evaluaron 32 pacientes consecutivos sometidos a cateterismos cardiacos obteniéndose valores similares (sensibilidad 77%, especificidad 43%, VPP 83% y VPN 35%) ¹⁷⁹. Entre las características basales de los sujetos sometidos a coronariografía un 24% tenían antecedentes de enfermedad arterial periférica y 7% de ACV frente a ningún sujeto del grupo control.

Crouse JR *et al.* estudiaron el GIMC medio en 12 zonas de la carótida (carótida común, bifurcación, carótida interna en la pared proximal y distal de la carótida derecha e izquierda) así como diversas combinaciones agregadas en 270 pacientes sometidos a realización de cateterismo cardiaco, 135 de ellos sin EAC. Se obtuvieron niveles más elevados del GIMC en el grupo de EAC significativa (definida como estenosis mayor o igual al 50%) frente a no EAC: GIMC medio carótida común $1,221 \pm 0,025$ mm

1 ■ INTRODUCCIÓN

frente a $1,049 \pm 0,025$ mm; GIMC medio bifurcación $1,442 \pm 0,045$ mm frente a $1,357 \pm 0,045$ mm; GIMC medio a nivel de carótida interna $1,320 \pm 0,044$ mm frente a $1,028 \pm 0,044$ mm; GIMC máximo $1,934 \pm 0,069$ mm frente a $1,508 \pm 0,069$ mm; GIMC máximo a nivel de la bifurcación $2,430 \pm 0,080$ mm frente a $1,854 \pm 0,080$ mm; GIMC máximo a nivel de la carótida interna $1,841 \pm 0,075$ mm frente a $1,377 \pm 0,075$ mm obteniéndose en todos ellos significación estadística ($p < 0,0001$)¹⁸⁰.

Adams *et al.* publicaron en *Circulation* en 1995 un artículo que relaciona ecografía carotídea con la extensión y severidad de la EAC en 350 pacientes consecutivos remitidos para realización de coronariografía. Se excluyeron pacientes con antecedentes de cirugía coronaria, angioplastia, cirugía carotídea o ACV pero un amplio porcentaje de sujetos realizaban la coronariografía por ángor inestable (26,9%) o tras un IAM (9,1%). La ecografía carotídea se realizó a nivel de la carótida común izquierda o derecha y se midió el GIMC medio y máximo. Para la valoración de la EAC se realizó el score de extensión y el score de Gensini y se determinó el número de vasos con estenosis mayor o igual del 70% con el score de severidad. El GIMC máximo y medio se correlaciona de forma significativa, aunque débil, con la extensión de la EAC ($r = 0,26$ en el score de severidad, $r = 0,29$ para el score Gensini y $0,23$ para el score de extensión en el caso del GIMC máximo y $0,26$, $0,28$ y $0,20$ en el caso del GIMC medio respectivamente, $p < 0,0001$). En el análisis multivariable el mejor modelo para predecir severidad de EAC incluía edad, sexo masculino, dislipemia y DM sin mejoría del mismo tras añadir el GIMC medio o máximo. Se intentó desarrollar una curva ROC que trata de determinar un valor de GIMC para predecir una EAC significativa obteniéndose una línea diagonal, lo que se traduce en una falta de predicción. La conclusión del estudio es que el GIMC se relaciona de forma significativa, aunque débilmente con la extensión y severidad de la EAC ($r < 0,30$ y $r^2 < 0,10$)¹⁸¹.

Visonà *et al.* diseñaron un estudio de casos y controles con 31 pacientes con isquemia miocárdica o SCA y 23 sujetos sanos. Se realizó ecografía carotídea para

valoración del GIMC a nivel de la carótida común y la presencia de placas ateromatosas a nivel de la bifurcación y carótida interna estableciéndose 5 categorías de estenosis. La presencia de extensión de la EAC se realizó mediante un score que consideraba tanto el porcentaje de estenosis valorada visualmente como la localización de la misma. Se observaron lesiones carotídeas en el 51,6% de los pacientes con EAC frente a un paciente del grupo control. El GIMC máximo fue $1,45 \pm 0,95$ mm en el grupo de EAC frente a $0,87 \pm 0,10$ mm en el grupo control ($p < 0,005$). Mediante la curva ROC se estableció un valor de GIMC máximo de 1,1 mm como altamente predictivo de EAC (sensibilidad 40%, especificidad 100%, VPP 100%, VPN 51%). En el grupo de pacientes sometidos a angiografía coronaria se objetivó una correlación lineal entre el score coronario y un score carotídeo basado en la presencia o ausencia de lesiones ateroscleróticas ($r = 0,373$ con $p < 0,028$)¹⁸². Se concluye que el GIMC puede ser de utilidad para la identificación de pacientes en riesgo de presentar EAC.

En 2013 George *et al.* examinaron la asociación entre ecografía carotídea y EAC en 100 sujetos con SCA sometidos a coronariografía y 100 controles emparejados por sexo y edad sin FRCV ni antecedentes de enfermedad vascular. El GIMC se expresó como valor medio del obtenido en la carótida común, bulbo carotídeo y carótida interna. El GIMC medio fue $0,907 \pm 0,112$ mm en el grupo de los casos y $0,470 \pm 0,415$ mm en el grupo control ($p < 0,001$). El GIMC medio aumentaba según lo hacía el número de vasos afectados GIMC en sujetos con coronarias normales 0,65 mm, en sujetos con EAC significativa de 1 vaso 0,82 mm, EAC de 2 vasos 0,91 mm y EAC de 3 vasos 1 mm ($p < 0,01$)¹⁸³.

Belhassen *et al.* publicaron en 2002 un estudio sobre la utilidad del GIMC y el grosor de la íntima media aórtico para excluir EAC significativa en pacientes con enfermedad valvular que iban a ser sometidos a angiografía coronaria. Se realizó la medición del GIMC en la pared distal de la carótida común excluyéndose los

1 ■ INTRODUCCIÓN

segmentos con PC y se realizó la medición del grosor máximo a nivel de la aorta torácica ascendente mediante ecocardiograma transesofágico. Se definió EAC significativa como aquella con estenosis mayor o igual al 70% en arteria principal o mayor o igual al 50% en el tronco común izquierdo cuantificadas mediante un sistema automático. El estudio piloto, realizado en 96 pacientes consecutivos sin antecedentes de enfermedad vascular, objetivó grosores intimaes más elevados en sujetos con EAC ($0,70 \pm 0,1$ mm frente a $0,58 \pm 0,1$ mm; $p < 0,001$ para la carótida y $4,8 \pm 0,8$ mm frente a $2,7 \pm 1,1$ mm con $p < 0,001$ para la aorta). El análisis de la curva ROC mostró un punto de corte de 0,55 mm en el caso del GIMC y de 3 mm en el caso de la aorta para el diagnóstico de EAC con una sensibilidad, especificidad y VPN de 96%, 49%, 98% y 100%, 53% y 100% respectivamente. La combinación de ambos puntos de corte conseguía una mejora de la especificidad (70%) sin cambios en la sensibilidad (96%) y VPN (98%). El estudio prospectivo en 152 pacientes mostraron unos valores de GIMC en pacientes con EAC de $0,67 \pm 0,11$ mm y sin EAC de $0,59 \pm 0,13$ mm y un grosor íntima media aórtico de $4,30 \pm 0,70$ mm en los sujetos con estenosis coronaria frente a $2,50 \pm 1,20$ mm en el caso de ausencia de la misma y se observó una relación lineal entre el porcentaje de estenosis de la luz coronaria y los grosores intimaes arteriales ($r = 0,45$ con $p < 0,001$ para el GIMC y $r = 0,65$ con $p < 0,001$ para el aórtico). En el análisis multivariado tanto la edad como GIMC mayor o igual a 0,55 mm y el grosor aórtico mayor o igual a 3 mm eran predictores de EAC. En este estudio prospectivo el GIMC de 0,55 mm mostraba una sensibilidad de 100 y especificidad del 50% con VPN de 100% para el diagnóstico de EAC, mientras que el grosor intimal aórtico de 3 mm alcanzaba una sensibilidad de 98% con especificidad de 65% y VPN de 99%; al igual que en el estudio piloto la combinación de ambos puntos de corte aumentaba la especificidad manteniendo el resto de valores (sensibilidad 98%, especificidad 78% y VPN 99%). Se concluye que la medición de ambos grosores intimaes puede ser útil para seleccionar pacientes con enfermedad valvular que no precisan coronariografía; se propone un algoritmo en el que los pacientes con GIMC menor de 0,55mm no son sometidos

a coronariografía, en caso de GIMC mayor o igual 0,55 mm se sometería a la realización de una ecocardiografía transesofágica y solo en el caso de grosor aórtico mayor de 3 mm se sometería al sujeto a la realización de un cateterismo ¹⁸⁴. Otro estudio centrado en la valoración de pacientes con valvulopatía, en este caso estenosis aórtica, sometidos a cateterismo cardiaco objetivó valores más elevados de GIMC en el grupo con EAC significativa (estenosis mayor al 50%) y estenosis aórtica respecto a aquellos individuos con estenosis aórtica sin EAC o del grupo control sin ninguna de las 2 patologías (GIMC en la carótida común $0,91 \pm 0,17$ mm en el grupo control, $0,94 \pm 0,16$ mm en el grupo con estenosis aórtica y $1,12 \pm 0,32$ mm en el grupo con estenosis aórtica y EAC; GIMC bulbar $1,18 \pm 0,23$ mm en el grupo control, $1,42 \pm 0,50$ mm en el grupo con valvulopatía y $1,72 \pm 0,43$ mm en el grupo con estenosis valvular y coronaria; GIMC en la carótida interna $0,93 \pm 0,19$ mm en el grupo control, $1,06 \pm 0,33$ mm en el grupo con estenosis aórtica y $1,30 \pm 0,51$ mm en el con enfermedad valvular y coronaria; la media de los 3 segmentos $1,01 \pm 0,17$ mm en el grupo control, $1,13 \pm 0,26$ mm en sujetos con estenosis aórtica y $1,38 \pm 0,32$ mm en sujetos con EAC significativa y estenosis aórtica, todos ellos con $p < 0,05$). Se estableció un punto de corte de GIMC medio de los 3 segmentos de 1,2 mm como valor predictivo de EAC en pacientes con estenosis aórtica (77,4% de probabilidad con una sensibilidad 73,5% y especificidad 72,7%). La conclusión del estudio es que el GIMC se encuentra aumentado en pacientes con estenosis aórtica y debemos sospechar EAC asociada en caso de GIMC medio superior a 1,2 mm ¹⁸⁵.

Lekakis *et al.* valoraron la utilidad del grosor intimal carotídeo y femoral en 224 pacientes consecutivos sin antecedentes de cirugía de revascularización coronaria, ICP o ACV para predecir la presencia y extensión de EAC mediante número de vasos afectados y el score de Gensini. Se realizó medición del GIMC a nivel de la carótidas común, internas, bulbos y en las arterias femorales bilaterales y se definió la presencia de EAC como estenosis mayor o igual al 50% estimada visualmente. Se registraron valores superiores de los parámetros carotídeos según aumentaba

1 ■ INTRODUCCIÓN

el número de vasos afectados obteniéndose una asociación estadísticamente significativa entre el GIMC a nivel de la carótida común (OR = 2,43; $p = 0,015$), del bulbo carotídeo (OR = 2,86; $p = 0,040$) y arteria femoral (OR = 3,03; $p < 0,003$) e identificándose el grosor femoral como el único predictor de extensión coronaria medida mediante el score de Gensini en el análisis multivariado ¹⁸⁶. Posteriormente los mismos autores desarrollaron un score carotídeo y femoral en 202 pacientes para predecir extensión de EAC medida por el score de Gensini y eventos cardiovasculares. En el análisis multivariado no se objetivó relación entre el GIMC ($r = 0,161$; $p = 0,052$) y el índice de Gensini y sí con el femoral ($r = 0,182$; $p = 0,029$) y con el score intimal ($r = 0,299$; $p = 0,003$) estableciéndose un valor de score intimal de 2 para predecir la existencia de EAC con una sensibilidad de 70,3 y especificidad de 67,1%. Durante el seguimiento la existencia de un score alto predecía la necesidad de nueva revascularización (LR 8,5 con $p = 0,003$) y eventos cardiovasculares (LR 6,3 con $p = 0,01$) ¹⁸⁷.

Ishizu *et al.* publicaron en 2002 un estudio en 90 pacientes consecutivos sometidos a cateterismo cardiaco a los que se realizó ecografía carotídea excluyéndose sujetos con ángor inestable, IAM o insuficiencia cardiaca. En el análisis multivariado se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el GIMC y la presencia de EAC definida como estenosis mayor o igual al 75% por método visual (OR GIMC máximo = 1,22; IC al 95% 1,06-1,41; $p = 0,005$, OR GIMC medio = 3,34; IC al 95% 1,58-7,02; $p = 0,002$ e irregularidad vasos carotídeos OR = 5,43; IC al 95% 1,81 - 16,30; $p = 0,003$) ¹⁸⁸.

Kallikazaros *et al.* valoraron la relación entre enfermedad carotídea y severidad de EAC en 225 pacientes consecutivos sin antecedentes de enfermedad vascular con sospecha de cardiopatía isquémica sometidos a realización de coronariografía. Los pacientes fueron clasificados en función de la estenosis carotídea definiéndose como enfermedad carotídea significativa aquella con estenosis mayor o

igual al 50% y extensión EAC como número de vasos con estenosis mayor del 50% por método visual. Se objetivó un incremento estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes con estenosis carotídea significativa según aumentaba el número de vasos coronarios enfermos (5,3% en un vaso, 13,5% para estenosis de 2 vasos 24,5% en 3 vasos y 40,0% para estenosis de TCI). En el análisis multivariado se identificaron como predictores de EAC significativa la edad ($p < 0,001$), sexo masculino ($p = 0,020$) y enfermedad carotídea ($p = 0,004$). La enfermedad carotídea tiene un alto VPN (92%) con aceptable sensibilidad (71%) y especificidad (68%) con un VPP bajo para la presencia de EAC significativa ¹⁸⁹.

Kablak-Ziembicka *et al.* investigaron la relación entre la ecografía carotídea y la extensión de la EAC en 558 pacientes consecutivos (sin exclusión de sujetos con cardiopatía isquémica previa) sometidos a cateterismo por sospecha de EAC. La medición del GIMC se realizó como valor medio de los GIMC máximos de la pared distal y proximal de la carótida común, bifurcación y carótida interna y se definió estenosis como estrechamiento de la luz mayor o igual al 70%. En la coronariografía se consideró estenosis significativa la disminución de la luz mayor o igual al 50% de la arteria principal o de alguna de sus ramas por angiografía cuantitativa. Se encontró una relación cuasi lineal entre el valor de GIMC máximo y la extensión de la EAC (GIMC máximo $1,01 \pm 0,19$ mm en pacientes sin EAC y GIMC máximo $1,15 \pm 0,20$ mm, $1,26 \pm 0,27$ mm y $1,47 \pm 0,34$ mm en pacientes con EAC significativa de 1, 2 y 3 vasos respectivamente; $p < 0,0001$). En el análisis multivariado se objetivó que el GIMC ($p < 0,001$) era un predictor independiente de severidad de EAC junto con edad ($p = 0,019$), dislipemia ($p < 0,001$) y hábito tabáquico ($p = 0,003$). Se estableció que un GIMC de 1,15 mm tiene un 94% de posibilidades de presentar EAC con una sensibilidad del 65% y una especificidad del 80%. Ninguno de los pacientes sin EAC presentaban estenosis carotídea significativa mientras que el porcentaje se incrementaba según lo hacía la extensión de la EAC: 3,8% para EAC de 1 vaso, 8,7% en 2 y 16,6% en 3 ($p = 0,0001$). La

1 ■ INTRODUCCIÓN

conclusión del estudio es que el GIMC aumenta con la EAC extensa, que la ecografía carotídea puede predecir la presencia de EAC y que existe una alta coexistencia de EAC y estenosis carotídea ¹⁹⁰. Un artículo posterior sobre el mismo grupo de pacientes objetivó que entre los sujetos sin EAC los valores de GIMC eran menores en mujeres que varones ($0,93 \pm 0,15$ frente a $1,05 \pm 0,19$ mm; $p < 0,001$), mientras que esta diferencia no se objetivó en los pacientes con EAC ($1,30 \pm 0,31$ mm frente a $1,31 \pm 0,31$ mm; $p = 0,92$). Mediante curva ROC se obtuvieron puntos de corte de GIMC para el diagnóstico de EAC: 1,069 mm para mujeres con sensibilidad 79%, especificidad 90%, VPP 96% y 1,153 mm en hombres con sensibilidad 66%, especificidad 74% y VPP 93% ¹⁹¹. Finalmente, una nueva publicación del mismo grupo se centró en la relación entre el GIMC y EAC en 321 mujeres remitidas a cateterismo cardiaco por sospecha de cardiopatía isquémica identificándose como predictores independientes EAC el GIMC ($p < 0,001$), la presencia de dislipemia ($p = 0,018$) y antecedentes de IAM ($p < 0,001$), sin objetivarse asociación con la menopausia o el tiempo de cese de la menstruación. Mediante la curvas ROC se estableció un valor de corte de GIMC de 0,933 mm en mujeres premenopáusicas y 1,075 mm en postmenopáusicas para identificar sujetos con EAC significativa con sensibilidad y especificidad similares (sensibilidad 85,2% y 82,6% y especificidad 70,6% y 69,9% respectivamente) ¹⁹².

Tanimoto *et al.* publicaron en 2005 un artículo en *Stroke* que relacionó la estenosis carotídea con EAC en 632 pacientes japoneses sometidos a la realización de coronariografía por sospecha de cardiopatía isquémica. Se definió estenosis carotídea como estenosis superior al 50% o velocidad sistólica pico superior a 200 cm/s a nivel de la carótida común bifurcación o carótida interna y se consideró estenosis coronaria significativa aquella mayor al 50% mediante análisis cuantitativo. Se observó que la prevalencia de la estenosis carotídea aumentaba según lo hacía el grado de EAC así el 7,0% de los pacientes sin estenosis significativas en la coronariografía tenían estenosis carotídea, mientras que el porcentaje

para 1, 2 y 3 vasos fueron 14,5%, 21,4% y 36,0% respectivamente ($p < 0,0001$). La extensión de la EAC (OR = 1,93; IC al 95% 1,57-2,38; $p < 0,0001$) y la edad (OR = 1,05; IC al 95% 1,02-1,08; $p < 0,0002$) se relacionan en el análisis multivariable con la presencia de estenosis carotídea significativa ¹⁹³.

Steinvil *et al.* relacionaron en 2011 la estenosis carotídea con la existencia de EAC en 1405 pacientes (23% con antecedentes de IAM y 3,6% de ACV) sometidos a coronariografía entre enero de 2007 y mayo 2009. Se definió enfermedad carotídea significativa como velocidad sistólica pico por encima de 125 cm/s y EAC significativa como estenosis mayor del 70% en arterias epicárdicas principales o en alguna de sus ramas o estenosis mayor del 50% en el tronco común izquierdo determinado por método visual o angiografía cuantitativa. La severidad de la estenosis carotídea se relaciona el número de coronarias estenosadas (r obtenida mediante correlación de Spearman 0,255 con $p < 0,001$). En el análisis multivariado la enfermedad significativa de tronco común izquierdo (OR = 7,20; IC al 95% 2,00-25,95; $p = 0,03$) o 3 vasos (OR = 4,20; IC al 95% 1,53-11,52; $p = 0,005$) eran predictores de estenosis carotídea significativa ¹⁹⁴.

Imori *et al.* profundizaron en la coexistencia de lesiones ateroscleróticas en pacientes con EAC significativa, no sólo en la carótida sino también en otros territorios arteriales como las arterias renales o femorales. En dicho estudio 1734 pacientes sometidos a coronariografía no emergente (6,2% con arteriopatía periférica y 18,8% con antecedentes de IAM) fueron estudiados en busca de patología arterial extracoronaria. Se definió estenosis carotídea significativa velocidades pico sistólicas mayores de 230 cm/s, estenosis significativa renal velocidades pico arteriales mayores de 180 cm/s y enfermedad arterial periférica a nivel de la extremidad inferior como índice tobillo-brazo menor de 0,9. Se definió EAC significativa mediante coronariografía como estenosis mayor o igual del 75% de una arteria epicárdica o estenosis del 50% en tronco coronario izquierdo valoradas de forma visual. De los 1734, 1253 (72,3%)

1 ■ INTRODUCCIÓN

tenían EAC; la prevalencia de estenosis carotídea fue 2,1 % en pacientes sin EAC, 3,6 %, 8,0%, 11,7% y 10,3% en el grupo de EAC significativa de 1, 2, 3 vasos y tronco común izquierdo respectivamente ($p < 0,0001$); mientras que la prevalencia de estenosis renal fue 2,5% en pacientes sin estenosis significativa, 3,6 %, 10,4%, 18,0% y 13,5% en 1, 2, 3 vasos y enfermedad de tronco común izquierdo ($p < 0,0001$); finalmente la prevalencia de estenosis femoral era de 5,0% en pacientes sin EAC, 6,5% en 1 vaso, 16,6% 2 vasos, 27,0% 3 vasos y 30,3% en tronco común izquierdo ($p < 0,0001$). Un 0,8% de los pacientes tenían EAC, estenosis carotídea, renal y arteriopatía periférica. El análisis multivariado mostró interacciones significativas entre la EAC y las lesiones en el resto de los territorios arteriales, así como entre los tres territorios arteriales entre sí. Además se objetivó una relación entre la extensión de la EAC y la prevalencia de lesiones ateroscleróticas en otros territorios. Se concluye que la prevalencia de lesiones carotídeas, renales y femorales y EAC se encuentran fuertemente interrelacionadas; así como la severidad de la EAC se encuentra relacionada con la prevalencia del resto de las estenosis. Se recomienda realización de screening sistemático en busca de lesiones en otros territorios, especialmente en caso de diagnóstico de EAC de tronco común izquierdo, enfermedad de tres vasos o diagnóstico previo de enfermedad en otro territorios arteriales ¹⁹⁵.

Posteriormente, Kafetzakis *et al.* publicaron en *Chest* un artículo en el que se relacionaba la existencia de EAC con aterosclerosis silente a nivel carotídeo, femoral y poplíteo en 184 pacientes con sospecha de EAC (51,1 % con aumento de marcadores de daño miocárdico y 71,7% con cambios en el ECG) sometidos a realización de coronariografía. Se evaluó el grosor de la íntima media a nivel carotídeo, femoral y poplíteo. Se consideró EAC por coronariografía estenosis mayor del 50 % del lumen arterial por método visual. De los 184 pacientes sometidos a coronariografía, 103 tenían EAC significativa y 81 pacientes no tenían EAC, siendo estos últimos considerados como grupo control. En el análisis multivariable el grosor intimal carotídeo (OR = 5,30; IC al 95 % 2,60- 10,60; $p < 0,001$) y femoral (OR = 2,60;

IC al 95 % 1,30-4,90; $p < 0,005$) fueron factores independientes de EAC con AUC, sensibilidad y especificidad de 0,88, 76 % y 74 % y 0,77, 70 % y 60 % respectivamente. También se objetivó una relación entre el número de vasos afectados y valores más elevados de grosor íntima media carotídeo ($p < 0,001$)¹⁹⁶.

Granér *et al.* estudiaron en 2006 la asociación del GIMC con la severidad y extensión de la EAC en 108 pacientes finlandeses con sospecha de cardiopatía isquémica sin antecedentes de intervencionismo coronario pero con un 36,1 % de sujetos con IAM previo y un 3,7 % con antecedentes de ACV. La valoración de las arterias coronarias se realizó visualmente y mediante índices de extensión y carga de ateroma con angiografía cuantitativa. En el análisis univariado los valores máximos del GIMC se asociaban con el porcentaje de estenosis ($r = 0,292$ con $p = 0,004$), índice de extensión ($r = 0,232$ con $p = 0,022$) y el índice de carga de ateroma ($r = 0,270$ con $p = 0,008$) coronario. Se objetivaron valores más elevados de GIMC en los pacientes con EAC significativa respecto a los pacientes sin EAC significativa (GIMC máximo $1,07 \pm 0,19$ mm frente a $1,20 \pm 0,20$ mm con $p = 0,013$; GIMC medio $1,07 \pm 0,19$ mm frente a $0,95 \pm 0,16$ mm con $p = 0,013$) y un aumento del GIMC según aumenta la severidad de la EAC (GIMC máximo $1,20 \pm 0,20$ mm en EAC ligera, $1,27 \pm 0,22$ mm en EAC de 1 vaso, $1,40 \pm 0,22$ mm en 2 vasos y $1,40 \pm 0,24$ mm en sujetos con EAC de 3 vasos con $p = 0,005$). Se registraron resultados similares para el GIMC medio. En el análisis multivariable el GIMC se relaciona de manera significativa con el porcentaje de estenosis coronaria ($p = 0,039$) al corregirse por edad, CT, HTA, hábito tabáquico y glucemia alterada¹⁹⁷.

Coskun *et al.* publicaron un artículo en 2009 que relaciona la EAC con la ecografía carotídea en 100 pacientes con isquemia miocárdica demostrada mediante test no invasivo. Se excluyeron del estudio pacientes con IAM, ACV o revascularización coronaria quirúrgica o percutánea previas. Se registró el valor máximo del GIMC medio de la carótida izquierda y derecha y se consideró EAC significativa como estenosis

1 ■ INTRODUCCIÓN

mayor del 50% en las arterias epicárdicas principales o una de sus ramas. El GIMC medio fue $0,78 \pm 0,21$ mm en el grupo de EAC no significativa frente a $1,48 \pm 0,28$ mm en el grupo de EAC significativa ($p = 0,001$). También se objetivó valores estadísticamente significativos mayores de GIMC en los subgrupos de EAC monovaso, EAC multivaso y EAC de tronco común izquierdo ($1,2 \pm 0,34$ mm; $1,6 \pm 0,32$ mm y $1,8 \pm 0,31$ mm respectivamente). El análisis multivariable identificó HTA (OR = 2,4; $p = 0,040$) y GIMC mayor de 1 mm (OR = 4,3; $p = 0,0001$) como predictores de EAC significativa¹⁹⁸. Se concluyó que el GIMC se asocia con la presencia y la extensión de la EAC y que puede ser útil en el diagnóstico de EAC significativa.

Ciccone *et al.* observaron una correlación significativa entre el número de arterias con EAC significativa y el aumento del GIMC ($r = 0,91$, $p < 0,001$) en 115 pacientes con SCA sometidos a cateterismo cardiaco con EAC significativa (estenosis mayor o igual al 70%)¹⁹⁹.

En un artículo de revisión de Bots *et al.*, en el que se incluyen algunos de los estudios expuestos con anterioridad, se observaron unos coeficientes de correlación entre el GIMC y la EAC valorada mediante coronariografía entre -0,04 y 0,51 que difieren con los estudios postmortem ($r \approx 0,55$)¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Las razones argumentadas para explicar este hecho fueron cuestiones metodológicas puesto que, como ya se ha mencionado, existe importante variabilidad en cuanto al protocolo de medición carotídea, expresión de resultados, características basales de los pacientes e incluso en la valoración de la enfermedad coronaria por angiografía; la heterogeneidad en el desarrollo de la aterosclerosis entre los distintos territorios y a que el GIMC es una medición combinada de la capa media e íntima estando el proceso aterosclerótico en las fases iniciales confinado solo a esta última²⁰⁰. En la **Tabla XI** se resumen los principales estudios analizados en la revisión de Bots *et al.*

Estudio	Tamaño muestral (% mujeres)	Características paciente	Parámetros de medición GIMC y definición de EAC (% estenosis luminal)	Hallazgos	Conclusión (relación)
Rohani et al. 2005 ²⁰¹	37 (21,6%)	Pacientes con EAC angiográfica Edad media: 65 ± 10 años	GIMC medio carótida común izquierda y derecha EAC estenosis ≥ 50% por coronariografía y extensión de la misma: 1, 2 o 3 vasos	r = 0,44	+
Tagawa et al. 2004 ²⁰²	26 sujetos con EAC (23,1%) 12 controles (50,0%)	Edad media (años): EAC 63 ± 10 Controles 61 ± 12	GIMC medio carótida común EAC estenosis > 75% (método diagnóstico no especificado, probablemente coronariografía)	GIMC EAC 1,10 ± 0,10 mm frente a GIMC controles 0,70 ± 0,10 mm (p < 0,001)	+
Hallerstam et al. 2004 ²⁰³	111 (45,9%)	Sospecha o EAC conocida Edad media: 60 (29-86) años	GIMC, diámetro luminal, área seccional intimal y PC (ausente/presente/bilateral) a nivel de carótida común y bulbo carotideo EAC definida como positividad SPECT	Relación defecto perfusión: - r = 0,23 (p < 0,01) con PC - r = 0,23 (p < 0,01) con área seccional intimal - r = 0,26 (p < 0,01) con diámetro luminal - No relación con GIMC	+ - No relación GIMC
Wagenknecht et al. ²⁰⁴	438 (61,2%)	Familias ≥ 2 hermanos con DM tipo 2 Edad media: 61 (34-83) años	GIMC medio carótida común Calcio coronario TC	r = 0,36 (p < 0,0001)	+
Kablak-Ziembicka et al. 2002 ²⁰⁵	558 (21,5%)	Sospecha de EAC Edad media: 58,5 ± 9,4 años	Media GIMC máximo carótida común, bifurcación y carótida interna EAC estenosis ≥ 50% por coronariografía y extensión de la misma (0-3 vasos)	Aumento significativo GIMC con el número de vasos enfermos	+
Pasierski et al. 2004 ²⁰⁶	410 (27,0%)	Sospecha de EAC sometidos a angiografía coronaria Edad media: 56,0 ± 9,5 años	GIMC a nivel carótida común bilateral EAC: estenosis > 50%	GIMC derecha EAC > 50% 0,66 mm frente a GIMC derecha no EAC 0,64 mm (p = ns) GIMC izquierda EAC > 50% 0,69 mm frente a GIMC izquierda no EAC 0,66 mm (p = ns)	-
Yildiz et al. 2004 ²⁰⁷	79 (50,6%)	Asintomáticos en hemodiálisis Edad media: 45 ± 12 años	GIMC en carótida común y placa carotídea mediante score de PC Calcio coronario por TC	r score PC score de calcio = 0,40 (p < 0,001)	+
Sonoda et al. 2004 ²⁰⁸	59 (-)	23 sujetos EAC ≥ 75% por coronariografía (65 ± 10 años) 21 hipertensos sin EAC (61 ± 10 años) 15 controles (66 ± 8 años)	GIMC medio carótida común izquierda Reserva de flujo miocárdico por PET	GIMC EAC 0,92 ± 0,15 mm comparado con: - GIMC HTA 0,81 ± 0,14 mm (p < 0,05) - GIMC controles 0,69 ± 0,13 mm (p < 0,01) GIMC se relacionaba con la reserva de flujo miocárdico (r = 0,51)	+
Takiuchi et al. 2003 ²⁰⁹	149 (46,3%)	24 normotensos (60,0 ± 9,0 años) 125 hipertensos (61,2 ± 11,3 años)	GIMC medio carótida común pared distal. Flujo de reserva coronario por ecocardiografía de estrés	r = 0,470 (p < 0,0001)	+
Alan et al. 2003 ²¹⁰	233 (38,3% grupo EAC y 62,3% control)	180 EAC ≥ 30% por angiografía (59 ± 5 años) 30 controles con coronarias sin lesiones (54 ± 3 años)	GIMC carótida común	GIMC EAC 0,82 ± 0,10 mm frente a GIMC controles 0,57 ± 0,10 mm (p < 0,05)	+

Estudio	Tamaño muestral (% mujeres)	Características paciente	Parámetros de medición GIMC y definición de EAC (% estenosis luminal)	Hallazgos	Conclusión (relación)
Holaj et al. 2003 ²¹¹	170 (28,8%)	Pacientes sometidos a coronariografía Edad media: 58 ± 11 años	GIMC carótida común y presencia de PC EAC estenosis > 50%	GIMC 0,75 mm: - Sensibilidad 78 % - Especificidad 79 % - VPP 95 % - VPN 41 % - OR = 12,9 (IC al 95% 3,5-47,6) PC no predictor EAC > 50%	+ -
Sakaguchi et al. 2003 ²¹²	270 (30,0%)	Pacientes sometidos a angiografía coronaria Edad media: 63,4 ± 9,4 años	Score de PC, GIMC carótida común, GIMC bulbo carotídeo y medición combinada EAC estenosis > 50%	Relación EAC frente no EAC (p < 0,0001): - Score de placa 14,1 ± 9,5 frente a 4,6 ± 5,9. ROC = 0,82 IC 95 (0,76-0,87) - GIMC carótida común 1,08 ± 0,44 mm frente 0,84 ± 0,25 mm. ROC = 0,70 (0,64-0,76) - GIMC bulbo: 1,46 ± 0,51 mm frente 0,95 ± 0,30 mm. ROC = 0,81 (0,76-0,86) - GIMC combinado: 1,33 ± 0,42 mm frente 0,92 ± 0,25 mm. ROC = 0,81 (0,76 a 0,86)	+
Orem et al. 2003 ²¹³	86 (12,5% grupo EAC y 27,3% control)	Pacientes sometidos a coronariografía - 22 no EAC (51,6 ± 9,8 años) - 64 EAC (58,1 ± 10,6 años)	GIMC carótida común derecha e izquierda EAC estenosis > 50%	GIMC derecha EAC 0,89 ± 0,10 mm frente a GIMC derecha controles 0,76 ± 0,10 mm (p = 0,001) GIMC izquierda EAC 0,93 ± 0,20 mm frente a GIMC izquierda controles 0,71 ± 0,10 mm (p < 0,001)	+
Ishizu et al. 2002 ¹⁸⁸	90 (38,9%)	Sujetos sometidos a coronariografía Edad media: 61 ± 11 años	GIMC medio, máximo y media cuadrática del GIMC arteria carótida común, bulbo carotídeo y carótida interna EAC: estenosis ≥ 75%	GIMC medio: - GIMC medio EAC 0,82 ± 0,24 mm frente a GIMC controles 1,14 ± 0,39 mm (p < 0,0001) - OR GIMC medio = 3,34 (IC al 95% 1,58-7,02) p = 0,002 GIMC máximo: - GIMC máximo 1,47 ± 0,75 mm frente a GIMC 2,42 ± 0,20 mm (p = 0,0002) - OR GIMC máximo = 1,22 (IC al 95% 1,06-1,41) p = 0,005	+
Newman et al. 2002 ²¹⁴	414 (63,8%)	Población general sin enfermedad cardiovascular Edad media: 79 (70-97 años)	GIMC carótida común y carótida interna Calcio coronario medido por TAC	OR calcificación coronaria GIMC > percentil 80: - Carótida común: 2,89; (IC 1,02-8,19) p = 0,046; r = 0,12 - Carótida interna: 1,63; (IC 1,22-2,17) p = 0,001; r = 0,30	+
Oei et al. 2002 ²¹⁵	2013 (53,7%)	Población general sin enfermedad cardiovascular Edad media: 71,2 ± 5,7 años	GIMC carótida común bilateral y PC Calcio coronario por TAC	r GIMC carótida común - calcio coronario: - r = 0,17 en hombres - r = 0,12 mujeres r PC - calcio coronario: - r = 0,39 hombres - r = 0,35 mujeres	+

Estudio	Tamaño muestral (% mujeres)	Características paciente	Parámetros de medición GIMC y definición de EAC (% estenosis luminal)	Hallazgos	Conclusión (relación)
Furomoto et al. 2002 ²¹⁶	45 (40,0%)	Pacientes con sospecha de EAC sometidos a coronariografía Edad media: 61,2 ± 11,4 años	GIMC carótida común bilateral 4 grupos según coronariografía: - no EAC - estenosis < 50%, - estenosis 50-90%, - estenosis ≥ 90%	GIMC control 0,66 ± 0,11 mm GIMC EAC < 50% 0,77 ± 0,24 mm GIMC EAC 50-90% 0,80 ± 0,15 mm GIMC EAC > 90%: 1,08 ± 0,3 mm r = 0,32 (p = ns)	—
Belhassen et al. 2002 ¹⁸⁴	152 (43,4%)	Pacientes con enfermedad valvular sometidos a coronariografía Edad media: 67 ± 10 años	GIMC medio pared distal carótida derecha EAC estenosis ≥ 70%	GIMC EAC 0,70 ± 0,10 mm frente a GIMC no EAC 0,58 ± 0,10 mm (p < 0,001) r = 0,45 (p < 0,001)	+
Claessens et al. 2002 ²¹⁷	366 (37,4%)	Pacientes sometidos a coronariografía Edad no definida	GIMC carótida común bilateral a nivel pared distal EAC estenosis > 90% dividido en 4 grupos de ninguno a 3 vasos afectados	Aumento significativo de GIMC según aumento a el número de vasos enfermos (p < 0,001)	+
Teragawa et al. 2001 ²¹⁸	81 (37,0%)	Pacientes con sospecha de EAC sometidos a coronariografía Edad media: 66 ± 1 años	GIMC carótida común EAC estenosis ≥ 50%	GIMC EAC 1,09 ± 0,05 mm frente a GIMC no EAC 0,79 ± 0,04 mm (p < 0,0001) OR = 5,308 (IC al 95% 0,056-506,206) (p = ns)	—
Vasankari et al. 2001 ²¹⁹	62 (0%)	Pacientes con sospecha de EAC sometidos a coronariografía Edad media: 33-66 años	GIMC carótida común EAC estenosis ≥ 50%, cuatro grupos de 0 a 3 vasos	GIMC EAC multivaso 1,63 ± 0,98 mm frente a GIMC no EAC 1,10 ± 0,31 mm (p < 0,05)	+
Kato et al. 2001 ²²⁰	109 (47,7%)	Pacientes con dolor torácico sometidos a coronariografía Edad media: 66 ± 8 años	GIMC carótida común. EAC estenosis ≥ 50%	GIMC EAC 0,84 ± 0,16 mm frente a GIMC no EAC 0,99 ± 0,19 mm (p < 0,01) OR = 5,85 (1,48-23,2) p < 0,05	+
Papamichael et al. 2000 ²²¹	165 (24,8%)	Pacientes sometidos a coronariografía Edad media: 60 ± 10 años	GIMC carótida común, bifurcación carotídea, carótida interna bilateral y femoral EAC estenosis ≥ 50%, cuatro grupos de 0 a 3 vasos		+
Mack et al. 2000 ²²²	133 (0%)	Pacientes con revascularización quirúrgica previa Edad media: 54,1 ± 4,5 años	GIMC carótida común EAC severa estenosis ≥ 50% EAC ligera moderada estenosis < 50%	r = -0,03 (IC al 95% -0,23-0,19)	—
Balbarini et al. 2000 ²²³	150 (18,0%)	Pacientes sometidos a coronariografía Edad media: 63 ± 20 años	GIMC medio y máximo carótida común bilateral y PC EAC severa estenosis ≥ 50%	GIMC medio - GIMC EAC 0,78 ± 0,20 mm frente a GIMC no EAC 0,71 ± 0,18 mm (p = 0,0014) - r GIMC medio = 0,43 (p < 0,001) GIMC máximo: - GIMC EAC 0,93 ± 0,23 mm frente a GIMC no EAC 0,89 ± 0,22 mm (p = 0,0027) - r GIMC máximo = 0,39 (p < 0,001) Presencia PC: 58,8% sujetos con EAC frente a 34,6% sujetos sin EAC (p = 0,0086)	+

Estudio	Tamaño muestral (% mujeres)	Características paciente	Parámetros de medición GIMC y definición de EAC (% estenosis luminal)	Hallazgos	Conclusión (relación)
Lekakis et al. 2000 ¹⁸⁶	224 (24,0%)	Pacientes sometidos a coronariografía Edad media: 59,3 ± 10,1 años	GIMC carótida común, bulbo carotídeo y carótida interna bilateral EAC estenosis ≥ 50%, score de Gensini	Asociación número de vasos: - GIMC carótida común OR = 2,43 (p = 0,015) - GIMC carótida bulbo carotídeo OR = 2,86 (p = 0,004) - GIMC carótida interna (p = ns) No asociación parámetros carotídeos y score de Gensini	+
Davis et al. 2000 ²²⁴	725 (52,3%)	Población general Edad: 33-42 años	GIMC carótida común, bifurcación y carótida interna bilateral Calcificación coronaria por TAC como sí/no	GIMC calcificación coronaria 0,82 mm EAC frente a GIMC no calcificación coronaria 0,72 mm	+
Enderle et al. 1998 ²²⁵	122 (27,9%)	Pacientes con sospecha de EAC sometidos para a coronariografía Edad media: 60 ± 8,6 años	GIMC carótida común bilateral EAC estenosis > 50%, de 0 a 3 vasos	GIMC EAC 0,59 ± 0,35 mm frente GIMC no EAC 0,47 ± 0,11 mm (p = 0,053) r extensión EAC = 0,32 (p = 0,0003)	+
Arad et al. 1998 ²²⁶	50 (-%)	Población general	Media de GIMC máximo carótida común Score de calcio por TC coronario	r = 0,22-0,50	+
Khoury et al. 1997 ²²⁷	102 (41,2%)	Sospecha de EAC Edad media: 63 ± 9 años	Media de GIMC máximo a nivel carótida común y carótida interna bilateral Coronariografía: EAC estenosis > 50%, de 0 a 3 vasos	GIMC EAC > 50% 0,9 mm frente a GIMC no EAC 0,6 mm Presencia de PC: 72% EAC > 50% frente a 47% no EAC	+
Hulthe et al. 1997 ²²⁸	32 (13,0%)	Pacientes con EAC en angiografía Edad media: 59,8 (44-71)	GIMC carótida común y bifurcación Coronariografía EAC de 0 a 3 vasos	r extensión EAC GIMC carótida común = 0,31 (p = ns) r extensión EAC GIMC bifurcación = 0,68 (p = 0,01)	- +
Visnonà et al. 1996 ¹⁸²	54 (24,1%)	31 pacientes con EAC por angiografía y 23 controles. Edad media: 55,9 ± 8,1 años	GIMC máxima carótida común bilateral y PC EAC clasificada como estenosis < 50%, 50-70%, 70-99% y 100%;	GIMC máximo EAC 1,45 ± 0,95 mm frente a GIMC controles 0,87 ± 0,10 mm (p < 0,005) r score carotídeo - score coronario = 0,373 (p < 0,028)	+
Adams et al. 1995 ¹⁸¹	350 (28,9%)	Pacientes con sospecha de EAC sometidos a coronariografía Edad media: 60 ± 10 años	GIMC medio y máximo bilateral carótida común EAC estenosis ≥ 70%, número de vasos afectados, score de severidad y score de Gensini	GIMC máximo (p < 0,0001): - Score de severidad r = 0,26 - Score de Gensini r = 0,29 - Score de extensión r = 0,23 GIMC medio (p < 0,0001): - Score de severidad r = 0,26 - Score de Gensini r = 0,28 - Score de extensión r = 0,20	+
Geroulakos et al. 1994 ¹⁷⁹	75 (-%)	75 pacientes sometidos a coronariografía o angiografía coronaria y 40 controles	GIMC carótida común bilateral EAC estenosis ≥ 50%, número de vasos afectados	GIMC: - 0 vasos 0,73 ± 0,1 mm - 1 vaso 0,91 ± 0,17 mm (p < 0,05) - 2 vasos 0,96 ± 0,17 mm (p < 0,01) - 3 vasos 0,99 ± 0,21 mm (p < 0,01) r = 0,44 (p < 0,0001)	+
Woford et al. 1991 ¹⁴²	434 (46,1%)	Pacientes sometidos a coronariografía	GIMC carótida común bilateral EAC estenosis ≥ 50% número de vasos afectados	Aumento significativo de GIMC según aumento número de vasos enfermos	+

Tabla XI: Características de los estudios que relacionan patología carotídea y enfermedad coronaria. Adaptado de Bots *et al.*²⁰⁰.

Otro factor que puede modificar la relación entre la enfermedad carotídea y la coronaria valorada mediante angiografía es el fenómeno de remodelado, en el que el crecimiento excéntrico del vaso sanguíneo hace que existan placas en la pared vascular a pesar de una coronariografía normal ²²⁹, lo que ha llevado a algunos autores a valorar la relación entre ambos territorios arteriales mediante técnicas de visualización de la pared arterial coronaria. Amato *et al.* publicaron un artículo en el que valoraban la relación entre la ecografía carotídea y la ecografía intravascular coronaria en 48 pacientes consecutivos sometidos a coronariografía. Se valoró el GIMC medio y máximo a nivel de ambas carótidas comunes, a nivel de la bifurcación y carótidas internas y se utilizó la angiografía cuantitativa coronaria y el score de Gensini. La correlación de Spearman ajustada por edad mostraba una leve aunque significativa correlación entre el GIMC medio y máximo con el porcentaje de estenosis ($r \approx 0,35$; $p < 0,05$) y con el score de Gensini ($r = 0,26-0,35$). En pacientes con coronarias normales (estenosis menor o igual al 40%) o lesiones intermedias (estenosis mayor al 40 y menor o igual al 70%) la presencia de GIMC medio mayor de 1 mm se asocia con un riesgo 18 veces mayor de tener una alteración significativa en la ecografía intravascular (OR = 17,99; IC al 95% 1,83-177,14; $p = 0,013$) y un riesgo 7 veces mayor de tener una estenosis coronaria significativa por ecografía intravascular (OR = 7,40; IC al 95% 1,27-44,00; $p = 0,028$). Se concluye que el GIMC se correlaciona con la aterosclerosis coronaria más de lo que mostraban los estudios anteriores. Un GIMC medio mayor de 1 mm es un indicador fidedigno de patología significativa por ecografía intravascular en pacientes con estenosis coronaria leve o intermedia ²³⁰.

Nuevos estudios han demostrado que; además de la estenosis carotídea, la presencia de PC y el GIMC; el tamaño de la PC cuantificado mediante el área total y el volumen total de placa se relaciona con la presencia y severidad de EAC. En este sentido, Kim *et al.* valoraron la utilidad de la ecografía de dos y tres dimensiones en 107 pacientes sometidos a cateterismo cardiaco por sospecha de EAC.

1 ■ INTRODUCCIÓN

La medición del GIMC se realizó en la carótida común mientras que los parámetros de la PC, definida mediante el consenso de Mannheim⁹³⁻⁹⁵, se realizaron en la carótida común y carótidas internas y externas; finalmente se definió EAC como estenosis mayor del 50% definidos mediante método visual. Los pacientes con EAC significativa presentaban valores mayores de parámetros carotídeos en el análisis univariado sin objetivarse asociación significativa entre la severidad de la EAC y el GIMC en el análisis multivariado y sí en cambio entre el área total ($r = 0,340$; $p = 0,0003$) y el volumen total de placa ($r = 0,465$; $p < 0,0001$)²³¹.

Artículos recientes han relacionado la ecografía carotídea scores angiográficos de complejidad que a su vez son predictores de eventos coronarios postrevascularización coronaria como el *SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery* (SYNTAX I y SYNTAX II)²³²⁻²³⁴. Korkmaz *et al.* encontraron una relación estadísticamente significativa entre el GIMC de la carótida común y el score SYNTAX en 360 pacientes consecutivos sin antecedentes de enfermedad vascular sometidos a coronariografía por sospecha de cardiopatía isquémica ($\beta = 0,34$; $p < 0,001$ en el análisis multivariable)²³⁵. Ikeda *et al.* no hallaron relación en análisis multivariado entre el GIMC y la presencia de EAC definida como estenosis mayor o igual al 50% por coronariografía en 510 pacientes consecutivos sometidos a coronariografía (OR = 1,01; IC al 95% 0,93-1,09; $p = 0,842$) ni con el score SYNTAX intermedio o alto (OR = 0,98; IC al 95% 0,90-1,07; $p = 0,714$) y sí con el score de PC creado por ellos (OR = 1,22; IC al 95% 1,14-1,31; $p < 0,001$ para presencia de EAC y OR = 1,31; IC al 95% 1,20-1,43; $p < 0,001$ para el SYNTAX intermedio o alto)²³⁶. Costanzo *et al.* no encontraron asociación entre GIMC, PC o PC complejas y el score SYNTAX en 204 pacientes consecutivos sometidos a coronariografía²³⁷. En un estudio posterior realizado con 244 sujetos persistía la ausencia de relación entre PC ($p = 0,781$) y estenosis carotídea significativa ($p = 0,368$) con el score SYNTAX pero se encontró asociación con score SYNTAX II (SYNTAX II-ICP: OR = 1,036; IC al 95% 1,006-1,067; $p = 0,019$; SYNTAXII-cirugía de revascularización: OR = 1,045; IC al 95% 1,015-1,076; $p = 0,003$

para PC y SYNTAX II-ICP: OR = 1,042; IC al 95 % 1,012-1,073; p = 0,006 y SYNTAX II-cirugía de revascularización: OR = 1,054; IC al 95 % 1,029-1,080; p < 0,0001 para estenosis carotídea)²³⁸.

1.4.6. Utilidad de la ecografía carotídea para predecir eventos cardiovasculares en sujetos con enfermedad coronaria previa

Además de los estudios que valoran la relación entre los parámetros carotídeos y eventos cardiovasculares en población general, también se han publicado otros que profundizan en la utilidad de los mismos para predecir eventos adversos cardiovasculares en sujetos con EAC documentada.

En el *Angina Prognosis Study in Stockholm* (APSIS) se evaluaron 809 sujetos con diagnóstico clínico de angina (14% con antecedentes de IAM y 6% con antecedentes de revascularización miocárdica) durante un periodo de 3 años. En el análisis multivariado no hubo relación entre el GIMC y eventos cardiovasculares definidos como muerte cardiovascular o IAM, mientras que se objetivó una tendencia en el caso de PC (p = 0,056) definida como engrosamiento intimal superior al doble del GIMC adyacente¹³⁶.

Petersen *et al.* encontraron una relación estadísticamente significativa entre la presencia de PC heterogénea y mortalidad por cualquier causa (RR = 1,6; IC al 95 % 1,2-2,14; p = 0,002) en 541 sujetos hospitalizados en un servicio de cardiología (64% con cardiopatía isquémica) seguidos durante una mediana de 34 meses²³⁹.

Sirimarco *et al.* estudiaron la relación entre aterosclerosis y eventos adversos cardiacos definidos como muerte cardiovascular, IAM u hospitalización por causas coronaria en 23 364 sujetos mayores de 45 años con tres o más FRCV, EAC establecida, arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular. Se definió PC como área de GIMC que supera el doble del GIMC adyacente y enfermedad carotídea como presencia de PC, estenosis asintomática mayor o igual al 70% y antecedentes de revascularización carotídea. La presencia de aterosclerosis carotídea incrementó el riesgo de

1 ■ INTRODUCCIÓN

eventos durante un periodo de seguimiento a 4 años en un 22% (IC al 95% 14%-30%) en la población global y en un 25% (IC al 95% 16%-35%) en el subgrupo de 12 982 pacientes con EAC ²⁴⁰.

Centrándonos en la relación entre enfermedad carotídea y eventos cardiovasculares adversos en sujetos sometidos a coronariografía, Komorosvsky *et al.* identificaron PC ecogénica o calcificada como predictor de muerte de etiología cardíaca, IAM no fatal o angina inestable (HR = 1,62; IC al 95% 1,10-2,38; p = 0,02) en 337 sujetos con SCA y estenosis mayor o igual al 70% en las arterias coronarias o al 50% en el tronco común izquierdo seguidos durante una mediana de 2 años ²⁴¹.

En la misma línea Zielinski *et al.* valoraron la utilidad de la ecografía carotídea para predecir eventos adversos en 297 pacientes con HTA y estenosis coronaria mayor o igual al 50% evaluadas visualmente seguidos durante una media de 41 meses. El GIMC medido a nivel de la carótida común se asoció a muerte por cualquier causa, ACV o IAM (HR = 1,14; IC al 95% 1,03 - 1,25; p = 0,010) ²⁴².

Park *et al.* evaluaron la asociación entre el GIMC y PC en 1390 pacientes consecutivos con EAC definida como estenosis mayor al 50% seguidos durante una media de 54,2 meses. La medición del GIMC se realizó por métodos semiautomáticos a nivel de la carótida común y se definió PC como estructura focal que protruye al menos 50% en el GIMC adyacente o GIMC mayor de 1,2 mm. En el análisis multivariado el GIMC únicamente se asoció a eventos adversos totales definidos como muerte por cualquier causa, IAM, ACV, reestenosis, cualquier revascularización, hospitalización por insuficiencia cardíaca o enfermedad arterial periférica (HR = 1,39; IC al 95% 1,06 - 1,81; p = 0,017); por el contrario la PC se asoció a eventos adversos totales (HR = 1,47; IC al 95% 1,13 - 1,90; p = 0,004), muerte cardíaca (HR = 6,99; IC al 95% 1,88 - 25,95; p = 0,004) y eventos cardiovasculares adversos cardíacos definidos como muerte por cualquier causa, IAM o ACV (HR = 1,89; IC al 95% 1,18 - 3,04; p = 0,008) ²⁴³.

Finalmente, Steinvil *et al.* estudiaron la relación entre la aterosclerosis y estenosis carotídea (disminución luminal mayor al 50%) y eventos adversos cardiovasculares en 1391 sujetos sometidos a coronariografía programada. En el subgrupo de pacientes sin EAC la presencia de estenosis carotídea, no aterosclerosis coronaria, se asoció con mortalidad por todas las causas, IAM, ACV o revascularización coronaria (HR = 3,17; IC al 95% 1,52-6,60; $p < 0,01$), mortalidad por todas las causas IAM o ACV (HR = 2,70; IC al 95% CI 1,20-5,60) y mortalidad por todas las causas (HR = 2,93; IC al 95% 1,09-7,87; $p = 0,03$), mientras que ninguno de los parámetros carotídeos valorados fueron predictores de eventos en los sujetos con EAC definida como estenosis coronaria mayor al 70% o mayor o igual al 50% en el tronco común izquierdo²⁴⁴.

1.4.7. Utilidad de la ecografía carotídea según las distintas guías de práctica clínica

A continuación se resumen las indicaciones de la ecografía carotídea en las distintas guías de práctica clínica:

- ▶ En la guía de la Sociedad Europea de Cardiología y Sociedad Europea de Aterosclerosis sobre el manejo de las dislipemias en 2016 se indica la necesidad de cribado de dislipemias en sujetos con GIMC aumentado o presencia de PC y recomienda utilizar métodos para reclasificar a sujetos de riesgo cardiovascular intermedio entre los que incluye la presencia de PC y no el GIMC (indicación clase IIa, nivel de evidencia B), además de indicar que el GIMC se ha cuestionado como marcador de eventos cardiovasculares²⁴⁵.
- ▶ En la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la Asociación Europea para el Estudio de Diabetes se refleja que tanto el índice tobillo-brazo, el GIMC y la detección de placas carotídeas, la rigidez arterial cuantificada por la velocidad de la onda de pulso y la neuropatía autonómica cardiaca determinada a partir de pruebas estándar de reflejos pueden considerarse marcadores cardiovasculares útiles, capaces de añadir valor predictivo a los cálculos de riesgo habituales. Además el daño de órganos

diana cardiovasculares, como índice tobillo brazo bajo aumento del GIMC, rigidez arterial o calcio coronario, neuropatía autonómica cardíaca e isquemia miocárdica silente, puede ser causa de una parte del riesgo cardiovascular residual que permanece incluso después de controlar los FRCV convencionales. La detección de estos trastornos contribuye a cuantificar el riesgo de manera más precisa, y debería promover un control más intensivo de los FRCV modificables, especialmente un objetivo más estricto del colesterol unido a LDL menor de 70 mg/dL ³⁷.

- ▶ Según la guía de la Sociedad Europea de Cardiología sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012): “se puede considerar la medición del GIMC y/o la identificación de placas ateroscleróticas mediante ultrasonidos carotídeos para la estimación del riesgo cardiovascular en adultos asintomáticos con riesgo moderado” con indicación clase IIa nivel de evidencia B ²¹. Sin embargo, en la última actualización del año 2016 considera la detección de PC como modificador del riesgo indicación IIb nivel de evidencia B y el GIMC como indicación III nivel de evidencia A ²².
- ▶ La guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Hipertensión y Sociedad Europea de Cardiología del año 2018 reconoce que la presencia de PC estenóticas tiene un potente valor predictivo de ACV e IAM independientemente de los FRCV y mayor precisión que el GIMC reclasificando a pacientes a un riesgo elevado. A pesar de esta afirmación, no recomienda el uso sistemático de pruebas de imagen carotídea excepto cuando haya una indicación clínica (soplo carotídeo, antecedentes de AIT o enfermedad cerebrovascular, o como parte del diagnóstico de pacientes con evidencia de enfermedad vascular) con una indicación IIb nivel de evidencia B ²⁴⁶.
- ▶ En la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial coronaria estable se recoge: “se debe considerar la exploración por ultrasonidos carotídeos, realizada por médicos adecuadamente entrenados, para detectar un aumento del GIM o presencia de placa en pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica estable sin enfermedad aterosclerótica conocida” con indicación IIa nivel de evidencia C. La recomendación se realiza en base a las implicaciones para el tratamiento preventivo y aumenta la probabilidad pretest de CI para las pruebas diagnósticas posteriores ².

- ▶ En la V conferencia sobre prevención de la Asociación Americana del Corazón se concluye que en pacientes asintomáticos mayores de 45 años la realización de ecografía carotídea con medición de GIMC y puede añadir información adicional a los FRCV tradicionales ²⁴⁷.
- ▶ De acuerdo con el grupo *Screening for Heart Attack Prevention and Education* (SHAPE) todos los varones entre 45 y 75 años y mujeres entre 55 y 75 años deben ser sometidos a screening (incluyendo GIMC), salvo historia de enfermedad cardiovascular o hayan sido clasificados como de “muy bajo riesgo” en base a los FRCV ²⁴⁸.
- ▶ En la 34 Conferencia de Bethesda se sugiere que la realización de una prueba de imagen no invasiva para la detección de aterosclerosis podría ser útil en pacientes jóvenes con riesgo de enfermedad aterosclerótica cuyos factores de riesgo no se tienen en cuenta para el cálculo de la puntuación de riesgo de Framingham como son la enfermedad renal terminal, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz e incluso algunas enfermedades inflamatorias como lupus o artritis reumatoide ²⁴⁹.
- ▶ Según la guía de la Sociedad Americana de Ecocardiografía en 2008 se señala como candidatos a realización de ecografía carotídea los siguientes casos:
 - a)** Sujetos sin EAC clasificados como riesgo intermedio según el score de riesgo de Framingham (6 - 20 %)
 - b)** Sujetos con antecedentes familiares de primer grado de enfermedad cardiovascular precoz
 - c)** Sujetos menores de 60 años con al menos un FRCV importante (por ejemplo hipercolesterolemia familiar)
 - d)** Mujeres menores de 60 años con dos o más FRCV
 - e)** La utilización del GIMC también se ha propuesto para adaptar la agresividad de las terapias dirigidas a controlar los FRCV

De acuerdo con el mismo documento, el GIMC debe considerarse como no indicado cuando la información derivada de la medición no va a cambiar el enfoque terapéutico del mismo, como por ejemplo en caso de EAC evidente ⁹⁶.

1 ■ INTRODUCCIÓN

- ▶ La guía de valoración de riesgo cardiovascular del año 2010 publicadas por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón establece como indicación IIa nivel de evidencia B que “la medición del GIMC para establecer el riesgo cardiovascular es razonable en adultos asintomáticos con riesgo intermedio”, no obstante puntualiza que se precisan medios técnicos adecuados y debe ser realizado por un operador entrenado y con experiencia ²⁵⁰. Una actualización reciente de dicha guía publicada en 2013 no recomienda la medición rutinaria del GIMC en la práctica clínica en prevención primaria (indicación III, nivel de evidencia B) ²⁵¹. En la misma línea, ni en la guía de la Sociedad Americana del Corazón y del Colegio Americano de Cardiología sobre prevención primaria de enfermedad cardiovascular del año 2019 ²⁵² ni en la guía sobre el manejo de la hipercolesterolemia del año 2018 ²⁵³ se menciona la utilización de la ecografía carotídea para redefinir el riesgo en sujetos de riesgo intermedio.
- ▶ La Sociedad Canadiense de Cardiología en sus guías de diagnóstico y tratamiento de dislipemia para la prevención de enfermedad cardiovascular en el adulto en el 2012 establece que la medición del GIMC evalúa la existencia de aterosclerosis subclínica, remarcando que la utilización de la ecografía carotídea para mejorar el cálculo del riesgo cardiovascular debe restringirse a centros con experiencia ²⁵⁴. En su última actualización en el año 2016 la ecografía carotídea ha desaparecido como método para redefinir el riesgo cardiovascular ²⁵⁵.
- ▶ Finalmente la Sociedad de Imagen y Prevención en Aterosclerosis y la Sociedad Internacional de Aterosclerosis elaboraron un documento en 2011 sobre la aplicabilidad de la medición del GIMC en varias situaciones clínicas. Se considera apropiada la medición del GIMC para el cálculo de riesgo cardiovascular en individuos sin antecedentes de EAC y las siguientes características:
 - a)** Sujetos con DM sin antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz.
 - b)** Sujetos mayores de 30 años con síndrome metabólico.
 - c)** Sujetos con riesgo intermedio según score de Framingham (en este caso 11 -20%) en presencia de dos o más FRCV, ausencia de calcio coronario o antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz.

En el resto de situaciones clínicas la indicación de medición del GIMC se considera incierta o incluso inapropiada.

En pacientes con EAC el uso del GIMC para la estimación del riesgo cardiovascular no se considera apropiada ²⁵⁶.

Justificación del estudio



2

Tal y como se desprende de la revisión de la literatura expuesta en el apartado anterior, el GIMC y la PC se ha asociado con múltiples FRCV, tanto tradicionales como no tradicionales^{48, 100, 109-124}, así como EAC incidente^{47, 48, 98, 99, 102, 105, 106, 116, 125, 127, 134, 141, 145, 149, 150} y prevalente^{170-172, 174, 175, 177, 179, 180, 182-185, 188}. Existen múltiples estudios que han demostrado la utilidad de la ecografía carotídea en el cálculo de riesgo cardiovascular en prevención primaria^{122, 130, 143, 151, 152, 154} y varias publicaciones científicas que apoyan su utilidad tanto para confirmar como descartar la existencia de EAC en sujetos con sospecha clínica de isquemia miocárdica sometidos a pruebas invasivas^{177, 179, 180, 182-185, 188} y no invasivas^{160, 163, 165, 166, 170-172, 174, 175}, entre éstas últimas la ecocardiografía de estrés.

En lo que respecta a la ecocardiografía de estrés, y en concreto la EE los pocos artículos publicados tienen importantes limitaciones. Así el artículo publicado por Heuten *et al.* se centraba en un subgrupo concreto de pacientes (aquellos con EE dudosa) con un número relativamente pequeño (90 sujetos) y la valoración de EAC fue realizado con otra prueba no invasiva funcional (SPECT de perfusión con ^{99m}Tc) y no con una prueba que nos permitiera valorar la anatomía coronaria (coronariografía o TC coronario)¹⁶⁴. El estudio de Kanwar *et al.*, además de tener un tamaño muestral pequeño (50 sujetos), fue realizado con distintas modalidades de ecografía de estrés, no exclusivamente con ejercicio e incluso alguno de ellos fueron sometidos a SPECT de perfusión, finalmente un alto porcentaje de las pruebas no invasivas realizadas arrojaron un resultado dudoso (64,0%)¹⁶⁵. La publicación de Ahmadvazir *et al.* se llevó a cabo con una población mayor (591 pacientes); no obstante y, al igual que en los otros estudios, no siempre se utilizó el ejercicio como método de estrés en la ecocardiografía (en este caso el 61,6% de los sujetos) y únicamente fueron sometidos a coronariografía 83 pacientes (el 14,0% de los sujetos)¹⁶⁶. En los tres estudios ninguno de los sujetos tenían antecedentes de cardiopatía isquémica previa.

2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Nuestro centro cuenta con una amplia experiencia en la realización de EE y ecografía carotídea, con varios artículos publicados sobre la utilidad del GIMC como marcador de aterosclerosis subclínica en sujetos con enfermedades reumatológicas²⁵⁷⁻²⁵⁹, y disponemos de una serie amplia de pacientes con y sin antecedentes personales de enfermedad vascular y sospecha de EAC significativa sometidos a EE, ecografía carotídea y un subgrupo, menos numeroso, de sujetos remitidos posteriormente a coronariografía. Debido a las limitaciones anteriormente expuestas en los estudios que relacionan la ecografía carotídea con la EE y EAC y dada la experiencia acumulada por nuestro servicio consideramos pertinente la realización de un estudio que muestre el valor adicional de la ecografía carotídea en pacientes sometidos a EE con sospecha de EAC significativa, tanto para su diagnóstico como para identificar aquellos pacientes con EAC más extensa. Por otro lado, este estudio también nos brinda la oportunidad de conocer las características de los parámetros carotídeos en nuestra población con sospecha de EAC significativa y su relación con los diferentes FRCV, así como establecer el pronóstico de la misma según la actitud terapéutica realizada tras la coronariografía valorando la utilidad de la ecografía carotídea a este respecto.

Hipótesis y Objetivos del estudio

3

3.1. HIPÓTESIS

La ecografía carotídea predice la presencia de enfermedad arterial coronaria significativa en sujetos sin enfermedad vascular previa sometidos a ecocardiograma de esfuerzo.

La ecografía carotídea aumenta la potencia diagnóstica de enfermedad arterial coronaria significativa en pacientes sin enfermedad vascular previa sometidos a ecocardiograma de esfuerzo.

En sujetos sin enfermedad vascular sometidos a ecocardiograma de esfuerzo por sospecha de cardiopatía isquémica, la existencia de un grosor íntima media carotídeo aumentado y/o la presencia de placas carotídeas son predictores de enfermedad arterial coronaria más extensa respecto a aquellos pacientes con grosor normal y ausencia de placas carotídeas independientemente del resultado del ecocardiograma de esfuerzo.

La existencia de un grosor íntima media carotídeo aumentado y/o la presencia de placas carotídeas constituyen marcadores independientes de mal pronóstico respecto a aquellos pacientes con grosor normal y ausencia de placas carotídeas en sujetos sometidos a coronariografía.

3.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.2.1. *Objetivo primario*

Determinar qué factores se asocian a presencia de enfermedad arterial coronaria, si los parámetros de la ecografía carotídea se encuentran entre ellos y si la adición de la ecografía carotídea conlleva un aumento de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y área bajo la curva de la ecocardiografía de ejercicio para identificar la existencia de enfermedad arterial coronaria significativa en pacientes con dolor torácico.

3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.2.2. *Objetivos secundarios*

Identificar a los sujetos con riesgo cardiovascular bajo o moderado, ecocardiograma de esfuerzo negativo y/o coronarias sin lesiones significativas con parámetros carotídeos de alto riesgo según las Guía de la Sociedad Europea de cardiología sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica vigente²².

Definir qué factores se asocian a enfermedad arterial coronaria más extensa en pacientes sometidos a ecocardiograma de esfuerzo, y si el aumento del grosor de la íntima media carotídea o la presencia de placas carotídeas están incluidas en los mismos.

Identificar qué factores se asocian a eventos cardiovasculares adversos (definido como infarto agudo de miocardio debido a progresión de enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular y muerte debido a infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, arritmias amenazantes para la vida, parada cardiorrespiratoria, muerte súbita cardíaca o muerte de causa desconocida) y si el aumento del grosor de la íntima media carotídea o la presencia de placas carotídeas están incluidas en los mismos.

Material y Métodos



4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y ÁMBITO DE REALIZACIÓN

Estudio observacional retrospectivo de una cohorte de pacientes mayores de 18 años sometidos a la realización de un EE para valoración de la existencia de EAC, una ecografía carotídea y posteriormente un cateterismo cardiaco en el Hospital Universitario *Lucus Augusti* entre 1 de diciembre de 2002 (primeros pacientes a los que se realizó ecografía carotídea) hasta el 31 de diciembre de 2013.

Se excluyeron para el objetivo primario y los dos primeros objetivos secundarios los sujetos con antecedentes de enfermedad vascular previa definida como cardiopatía isquémica (antecedentes de IAM según la tercera definición universal del IAM²⁶⁰, antecedentes de revascularización quirúrgica o percutánea o de EAC mayor o igual del 50% en estudios de imagen coronaria previos), antecedentes de ACV, AIT o enfermedad arterial periférica.

4.2. TRABAJO DE CAMPO

4.2.1. Ecocardiograma basal y ecocardiograma de esfuerzo

Tanto la ecocardiografía basal como la ecocardiografía de ejercicio y ecografía carotídea se realizaron con los mismos equipos. Se empleó un equipo Philips Sonos 5500 entre el 1 de diciembre de 2002 y el 31 de diciembre de 2004 y un Philips IE33 (*Philips Medical System, Andover, MA, USA*) a partir del año 2005.

La valoración del tamaño de cavidades, la función sistólica, diastólica y valvulopatías en la ecografía basal se realizó según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Americana de Cardiología vigentes en cada momento. Se prefirió el estudio de la FEVI global mediante el método Simpson biplano, en caso de no estar disponible se seleccionó la estimación visual del operador.

Para la realización del EE en tapiz rodante se midió la FC, presión arterial y ECG de 12 derivaciones tanto a nivel basal como en cada estadio del ejercicio. Para

4 MATERIAL Y MÉTODOS

la valoración ecocardiográfica se tomaron imágenes en las proyecciones paraesternal eje largo, paraesternal eje corto, apical 4 cámaras y apical 2 cámaras tanto basalmente como en pico de ejercicio y en post ejercicio inmediato²⁶¹. El análisis de las alteraciones segmentarias se realizó comparando las imágenes basales, en pico de ejercicio y en postejercicio inmediato en cada una de las proyecciones. Para la valoración de la motilidad segmentaria se utilizó un modelo de 17 segmentos del ventrículo izquierdo²⁶². Cada segmento se evaluó siguiendo una escala de motilidad con los siguientes valores: motilidad normal = 1, hipocinesia = 2, acinesia = 3, aneurisma = 4 y discinesia = 5⁶⁷. Se calculó el índice de motilidad basal y en esfuerzo como la suma de las puntuaciones dividida entre el número total de segmentos y la fracción de eyección en reposo y en esfuerzo como se indicó previamente. Los estudios fueron almacenados en formato digital para posterior comparación (disco óptico y programa *Xcelera®*, *Philips Medical Systems Netherlands B.V.*).

La prueba fue detenida en caso de agotamiento físico, angina incapacitante, arritmia significativa, respuesta hipertensiva severa o hipotensiva sostenida definida como PAS mayor de 240 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) mayor de 110 mmHg o caída de la presión arterial mayor de 20 mmHg con el ejercicio respectivamente. Se definió isquemia electrocardiográfica (en caso de ser este interpretable) como descenso del segmento del ST mayor o igual a 1 mm con morfología descendente u horizontal medida a 80 mseg del punto J². Desde el punto de vista ecocardiográfico se definió isquemia como desarrollo de nuevas anomalías segmentarias con el ejercicio o empeoramiento de las previamente presentes con excepción de empeoramiento de acinesia a discinesia y el empeoramiento aislado del segmento inferior basal^{67, 263}. Se definió isquemia localizada en caso de isquemia en 2 segmentos ecocardiográficos o menos en un único territorio arterial e isquemia extensa como aquella que afecta a 3 o más segmentos; finalmente se definió isquemia multivaso como aquella que afecta a 2 o más territorios irrigados por diferentes arterias coronarias^{1, 2}.

4.2.2. Ecocardiografía carotídea

La ecografía carotídea se realizó inmediatamente después del EE utilizando el mismo equipo de ultrasonidos y un transductor lineal de alta frecuencia. El protocolo de estudio se encuentra reflejado en la **sección 1.4.2. Aspectos técnicos**.

La medición del GIMC se realizó en telediástole la pared distal de la arteria carótida común a 5 mm de su extremo distal en un segmento libre de PC con una longitud mínima de 10 mm y se utilizó un software de detección semiautomática de bordes (QLAB; Philips 110 Medical Systems, Andover, MA USA). Tras la valoración de ambas carótidas se registró el mayor GIMC medio obtenido.

La definición de placa utilizada en el estudio fue la señalada en el **apartado 1.4.2.4.**

Definición de GIMC y placa: "engrosamiento focal que invade la luz arterial al menos 0,5 mm o mide más del 50% del GIMC adyacente o tiene un grosor mayor de 1,5 mm medido desde la interfaz lumen íntima a la interfaz media-adventicia"⁹³⁻⁹⁶.

Los estudios fueron almacenados en formato digital para posterior comparación (disco óptico y programa *Xcelera®*, *Philips Medical Systems Netherlands B.V.*).

4.2.3. Coronariografía

El médico responsable del paciente fue el encargado tanto de la decisión de la realización del EE, teniendo en cuenta los síntomas, PPT, sexo y características electrocardiográficas; como de decidir realizar la coronariografía. Para ello se consideró el resultado del EE, de la ecografía carotídea y otros condicionantes como la persistencia de los síntomas a pesar de tratamiento médico óptimo, la preferencia del paciente, la existencia de múltiples FRCV y otros criterios clínicos.

La angiografía coronaria diagnóstica se realizó mediante técnica convencional utilizando proyecciones estándar ortogonales con un mínimo de 3 - 4 para la coronaria

4 MATERIAL Y MÉTODOS

izquierda y 2 para la derecha. Se definió lesión coronaria significativa como aquella estenosis de la luz arterial mayor o igual al 50% cuantificada mediante método visual. El cardiólogo intervencionista responsable de la sala en el momento de la realización de la coronariografía, junto con el médico responsable del paciente y el cirujano cardiaco en determinadas circunstancias (*Heart Team*), fue el encargado de decidir el método de revascularización coronaria teniendo en cuenta datos clínicos del paciente, la localización, extensión y características de las lesiones coronarias, así como las guías de revascularización miocárdica vigentes en cada momento. Se definió revascularización completa como la apertura de cualquier vaso epicárdico mayor o igual de 1,5 mm con estenosis mayor o igual al 50% visualizada en al menos una proyección angiográfica²⁶⁴. Una vez finalizada la coronariografía se almacenó en formato analógico o digital.

4.3. RECOGIDA DE DATOS

Los investigadores encargados de la selección y seguimiento de pacientes recogieron las variables basales en una hoja de formulario diseñada para tal fin. En los seguimientos se empleó otro formulario para la recogida de las variables de seguimiento. Se diseñó una base datos con el programa *Microsoft Access*[®] (*Redmond, WA, 2011*) que reproducía ambos formularios y donde se introdujo la información por estos mismos investigadores.

Las fuentes para la obtención de las datos fueron:

- ▶ Acceso a la historia clínica electrónica (aplicación del Servicio de Información Clínico Asistencial del Servicio Gallego de Salud y *Xcelera*[®], *Philips medical systems, Netherlands B.V.*).
- ▶ Acceso a la historia clínica registrada en papel.
- ▶ Registro Gallego de Mortalidad.
- ▶ Entrevista directa del paciente: en caso estrictamente necesario, siempre que el paciente no haya fallecido y los datos de contacto estén adecuadamente

recogidos en la historia electrónica. En caso de fallecimiento se contactó con familiares de primer grado del individuo.

4.3.1. Recogida de datos basales

En el momento de la inclusión se recogieron las variables basales en un formulario y una base de datos de *Microsoft Access*[®] (Redmond, WA, 2011) diseñada a tal fin. Las variables basales se dividen en los siguientes apartados:

- ▶ Características demográficas: fecha de nacimiento, sexo (expresada como variable binaria), peso (variable cuantitativa continua expresada en kilogramos) y talla (variable cuantitativa continua expresada en metros).
- ▶ Características clínicas:
 - FRCV (expresados como variables binarias): antecedentes de HTA, DM, hábito tabáquico, dislipemia, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz. La definición de HTA, DM o dislipemia se realizó según las guías de práctica clínica vigentes en el momento de realización del EE o en caso de toma de fármacos para el control de dichos FRCV.
 - Parámetros bioquímicos, expresados como variables cuantitativas continuas: glucemia (mg/dL), creatinina (mg/dL), CT (mg/dL), cLDL (mg/dL), cHDL (mg/dL), triglicéridos (mg/dL).
 - Antecedentes cardiológicos: antecedentes de cardiopatía isquémica (expresado como variable categórica: no, angor estable, SCASEST hace más o menos de 30 días, SCACEST hace más o menos de 30 días), antecedentes de revascularización (expresada como variable binaria), fecha de revascularización, antecedentes de fibrilación auricular (FA) (expresado como variable categórica: no, paroxística, persistente o permanente).
 - Síntomas: síntomas causantes de la petición (expresada como variable categórica: no dolor, angina típica, angina atípica o dolor torácico no anginoso).
 - Tratamiento que recibe el paciente basal y al alta hospitalaria postcaterismo (expresado como variable binaria): tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), antagonistas del receptor de aldosterona, betabloqueantes, nitratos, estatinas, fibratos, ezetimibe,

4 MATERIAL Y MÉTODOS

antidiabéticos orales, insulina, ácido acetil salicílico, antagonistas del calcio, antiagregantes (variable categórica no, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), anticoagulantes orales (no, antagonistas vitamina K, dabigatrán, rivaroxaban, apixaban).

- ▶ Características ecocardiográficas:
 - EE: fecha de ecocardiograma, motilidad miocárdica de los 17 segmentos (variable categórica: normal, hipocinesia, acinesia, aneurisma, discinesia), FEVI basal (variable cuantitativa continua), valor onda E y onda e' (variable cuantitativa continua), Patrón de llenado (expresado como variable cualitativa: normal, alteración de la relajación, patrón pseudonormal y patrón restrictivo) estenosis válvula mitral, aórtica, tricuspídea y pulmonar (expresado como variable categórica en no, leve, moderada y severa), insuficiencia válvula mitral, aórtica, tricuspídea y pulmonar (expresado como variable categórica en no, leve, moderada y severa), presión sistólica de la arteria pulmonar (variable cuantitativa continua expresada en mmHg derivado de la medida de la velocidad de regurgitación tricúspide y la estimación de la presión venosa central derivada de las características de la vena cava inferior).
 - Ecocardiograma de ejercicio: FC basal (cuantitativa continua expresada en latidos por minuto) y en ejercicio, PAS y PAD basal (expresada en mmHg) y en ejercicio, duración en esfuerzo (variable cuantitativa continua expresada en segundos), METS (variable cuantitativa continua), positividad clínica (variable categórica expresada como no valorable, negativa o positiva), alteración electrocardiográfica (variable categórica expresada como no valorable, negativa o positiva), desviación máxima del segmento ST (variable cuantitativa continua expresada en mm), motilidad miocárdica de los 17 segmentos (variable categórica: normal, hipocinesia, acinesia, aneurisma, discinesia), dilatación ventricular con el esfuerzo (variable binaria), FEVI con el ejercicio (variable cuantitativa continua), isquemia en el territorio de la descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha (variable categórica expresada como no, isquemia localizada, isquemia extensa según las definiciones previamente establecidas).
- ▶ Ecografía carotídea: fecha de ecografía carotídea, GIMC (variable cuantitativa continua expresada en mm), presencia de PC (variable binaria), índice de

resistencia arterial, índice de pulsatilidad, velocidad sistólica arterial (cm/s), todas ellas variables cuantitativas continuas.

Tanto el ecocardiograma basal como el EE y la ecografía carotídea fueron analizados por dos cardiólogos expertos en imagen y que desconocían el resultado de la coronariografía realizada. En caso de desacuerdo se recurrió a un tercer experto.

Se definió EE de buen pronóstico como aquellos sujetos con ausencia de isquemia inducible en la prueba de detección de isquemia habiendo alcanzado al menos el 85% de la FCMT, se definió EE de pronóstico intermedio aquel con isquemia inducida con el ejercicio localizada (isquemia en 2 segmentos o menos) y EE de alto riesgo como aquel con isquemia extensa (3 o más segmentos afectados) y/o isquemia en 2 o más territorios coronarios^{1,2,67}.

4.3.2. Recogida de variables efecto

Al igual que los datos basales, la información se recogió en un formulario diseñado para tal fin y una base de datos diseñada en el *Microsoft Access*[®] (*Redmond, WA, 2011*) que reprodujo dicho formulario para su validación. Las variables efecto se dividen en los siguientes apartados:

- ▶ Características de la coronariografía: estenosis coronaria mayor o igual al 50% en tronco común izquierdo, descendente anterior, circunfleja o coronaria derecha (variables binarias), porcentaje de las estenosis, tratamiento (variable categórica expresada como no precisa, tratamiento médico, stent convencional, stent farmacoactivo, cirugía de revascularización o ICP con balón), revascularización (variable categórica expresada como no, completa e incompleta).

Los datos relativos a la coronariografía se obtuvieron de la revisión de los estudios almacenados en formato analógico, digital o en el programa *Xcelera*[®] (*Philips medical systems Nederlands B.V.*). La localización y la severidad de las lesiones coronarias fue establecida por 2 cardiólogos expertos, en caso de desacuerdo se recurrió a un tercer experto.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

- ▶ Eventos: fecha de revisión de estado, IAM (definida según la tercera definición universal del IAM²⁶⁰), ACV definido según el consenso de la Asociación Americana del Corazón y la Asociación Americana del Accidente Cerebrovascular²⁶⁵, muerte (expresadas como variables binarias), causa de la muerte (expresada como variable categórica no, no cardiovascular, desconocida (muerte súbita cardíaca), IAM, insuficiencia cardíaca, arrítmica, ACV) y fecha de los eventos.

Se definió adverso evento cardiovascular como IAM, ACV o muerte por IAM, ACV, muerte arrítmica, muerte súbita cardíaca o muerte de causa desconocida. Los eventos adversos durante el seguimiento fueron recogidos por un cardiólogo que desconocía el resultado de los estudios ecocardiográficos y angiográficos.

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.4.1. *Análisis descriptivo*

Se realizó un análisis descriptivo de la población. Se estudió la distribución de frecuencias con medidas de tendencia central y dispersión. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y las continuas como media (desviación estándar) o mediana [rango intercuartílico] cuando su distribución no cumplía criterios de normalidad.

Se compararon las variables cuantitativas continuas y las variables binarias con un test de t-Student o U de Mann-Whitney según lo apropiado, en función del resultado del test de Kolmogorov-Smirnov para la evaluación de la distribución normal. Se empleó un test de t-Student para datos emparejados cuando era apropiado. Las comparaciones entre variables cuantitativas discretas y variables categóricas o binarias se realizaron mediante el test de ji cuadrado o test de Fisher en caso de no cumplir criterios de aplicación del ji cuadrado. El análisis de la variancia se utilizó para realizar comparaciones entre variables cuantitativas discretas y continuas en caso de distribución normal y presencia de homocedasticidad. En caso de no cumplir dichas condiciones se utilizó el test de Kruskal-Wallis.

Las variables categóricas se compararon mediante un test de ji cuadrado o de Fisher.

4.4.2. Análisis de factores predictores de presencia de enfermedad arterial coronaria, sensibilidad y especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud

Se valoró la distribución de FRCV y características basales de los pacientes en función del valor de la presencia o ausencia de EAC significativa (estenosis mayor o igual al 50%).

Para comparar la relación entre variables binarias (dependientes) con cuantitativas (independientes) se utilizó un test de t-Student o U de Mann-Whitney. Se compararon las variables categóricas mediante un test de ji cuadrado o de Fisher.

Finalmente se llevaron a cabo modelos predictivos de presencia de EAC mediante el empleo de regresión logística binaria por pasos hacia atrás. El criterio de inclusión de las variables fue una significación menor o igual de 0,2 en el análisis univariado utilizándose un criterio de retención de 0,1. Se consideró estadísticamente significativa un valor de p inferior a 0,05.

Para el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, eficiencia y razón de verosimilitud positiva (LRp) y razón de verosimilitud negativa (LRn) de la ecocardiografía de esfuerzo respecto a la coronariografía se utilizó la macro !DT V2009.06.26[®] realizada por la *Universitat Autònoma de Barcelona* para *IBM® SPSS®* y para el cálculo de la curva ROC se utilizó el programa *IBM® SPSS® Statistics 20.0. (Armonk, NY)*. Para la comparación entre las curvas ROC del EE y el EE asociado a la ecografía carotídea, en caso de asociación significativa con EAC, se utilizó el método de DeLong.

4.4.3. Estudio de factores predictores de extensión coronaria y creación de modelos predictivos de extensión coronaria

Se valoró la distribución de FRCV y características basales de los pacientes en función del valor del número de vasos coronarios afectados.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

Las comparaciones entre las variables cuantitativas discretas (variable dependiente) y las variables categóricas o binarias se realizaron mediante el test de ji cuadrado o test de Fisher en caso de no cumplir criterios de aplicación del ji cuadrado. El análisis de la variancia se utilizó para realizar comparaciones entre variables cuantitativas discretas y continuas en caso de distribución normal y presencia de homocedasticidad. En caso de no cumplir dichas condiciones se utilizó el test de Kruskal–Wallis.

Finalmente se llevaron a cabo modelos predictivos de número de vasos afectados mediante el empleo de regresión de Poisson o binomial negativa en caso de ausencia de equidispersión.

Para el cálculo estadístico se utilizó el programa *IBM® SPSS® Statistics 20.0.* (Armonk, NY).

4.4.4. Análisis de supervivencia y creación de modelos predictivos de supervivencia

Para el cálculo de las supervivencias se empleó un método de Kaplan Meier, esta técnica se empleó tanto para la creación de tablas de supervivencia como los gráficos de supervivencia. Se empleó la comparación de log-rank para el estudio de diferencias en función de factores en aquellas variables dependientes de tiempo.

Tanto para el análisis univariado como para la creación de modelos predictivos se realizó una regresión de Cox. El criterio de inclusión en el análisis multivariado fue una significación de 0,2 utilizándose un criterio de retención de 0,1. Se consideró estadísticamente significativa un valor de p inferior a 0,05.

Para el cálculo estadístico se utilizó el programa *IBM® SPSS® Statistics 20.0.* (Armonk, NY).

4.5. ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto se realizó respetando la declaración de Helsinki de la Asociación médica mundial de 1964 y ratificaciones posteriores (Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos; la orden SCO/256/2007, del 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y el convenio relativo a los derechos humanos y biomedicina celebrado en Oviedo el 4 de abril de 1997 y sus sucesivas actualizaciones.

Los investigadores participantes en este estudio se comprometieron a que todo dato clínico recogido de los sujetos de estudio fuera separado de los datos de identificación personal de modo que se asegure el anonimato del paciente, respetando la Ley de Protección de datos de carácter personal (Ley orgánica 15/1999, del 13 de diciembre), el RD 1720/2007 del 21 de diciembre por el que se aprueba la regulación del desenvolvimiento de la Ley orgánica 15/1999; la ley 41/2002, del 14 de noviembre (Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y de documentación clínica), así como la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009 del 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica vigentes en el momento del estudio. Los datos clínicos de los pacientes fueron recogidos por el investigador en el cuaderno de recogida de datos específico del estudio. Cada cuaderno estaba codificado, protegiendo así la identidad del paciente. Sólo el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que deben guardar la confidencialidad, tuvieron acceso a todos los datos recogidos para el estudio. Únicamente se pudo transmitir a terceros la información que no pueda ser identificada. Una vez finalizado el estudio los datos fueron anonimizados para su utilización futura.

El estudio fue aprobado por el *Comité Territorial de Ética da Investigación de Santiago-Lugo* emitido en Junio de 2015 (**ANEXO I**).

Resultados

5

5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES

Entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2013, 4024 sujetos mayores de 18 años con sospecha de EAC fueron sometidos a EE y ecografía carotídea en nuestro centro. De ellos, 390 (9,7%) fueron también sometidos a coronariografía según el criterio de su médico responsable teniendo en cuenta no solo el resultado del EE y de la ecografía carotídea, también la persistencia de síntomas a pesar de la instauración de terapia médica óptima, presencia de múltiples FRCV, PPT de EAC, las preferencias del paciente y/u otros criterios objetivos y subjetivos. De ellos, 205 (52,6%) tenían EAC previa y 29 (7,4%) ACV, AIT o arteriopatía periférica. En el siguiente gráfico se muestra la evolución del número de sujetos con las 3 pruebas realizadas por año:

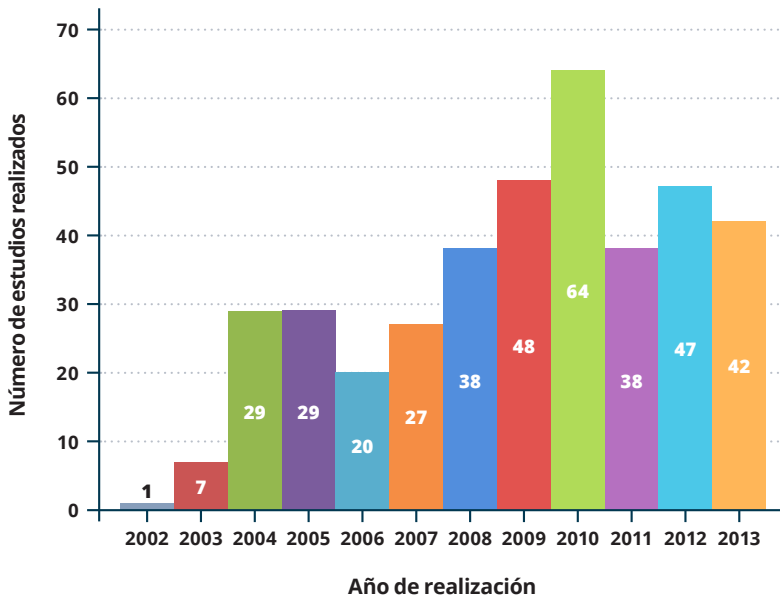


Figura 7: Representación esquemática del número de pacientes anuales sometidos a las 3 pruebas.

La edad media de los pacientes era de 66,0 años (10,5), siendo el 75,9% varones. Respecto a los FRCV: el 61,3% eran hipertensos, el 33,6% diabéticos y el 62,8% dislipémicos, el 49,0% eran fumadores o exfumadores y no se registraron pacientes con antecedentes de consumo de cannabis o cocaína.

5 RESULTADOS

Finalmente 11,3% presentaban antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz. Entre las características basales destaca un elevado grado de obesidad con un 50,4% de los pacientes con sobrepeso (IMC entre 25 y 29 kg/m²) y un 29,7% de obesidad, siendo en el 0,5% de grado mórbido.

Entre las comorbilidades cardiológicas destaca antecedentes de cardiopatía isquémica en el 52,6% de los casos, presentándose en forma de angina estable en el 15,1%, SCACEST en el 53,7% (tiempo transcurrido entre el evento coronario y la realización de la prueba menor de un mes en 25 pacientes) y SCASEST en el 31,2% (con un tiempo transcurrido entre el evento coronario y la ecocardiografía de esfuerzo menor de un mes en 21 pacientes). Con respecto al tratamiento recibido el 33,2% recibieron tratamiento médico, el 48,8% fueron sometidos a ICP con implante de stent convencional en 33,2%, stent farmacoactivo en 15,6% y angioplastia con balón en 1 sujeto; el 12,2% fue intervenido quirúrgicamente y finalmente un 5,4% no recibía tratamiento en el momento de la solicitud del ecocardiograma de esfuerzo. Se registró un 9,5% de pacientes con antecedentes de FA (5,6% paroxística y 3,8% permanente).

Como otras comorbilidades se objetivó que el 72,9% tenían TFG por debajo de 90ml/min/1,73 m², siendo un deterioro leve en el 49,2%, moderado en el 22,9% y severo en el 1,0%. Como otros antecedentes de enfermedad aterosclerótica se registró 11,3% de arteriopatía periférica, 1,3% con antecedentes de AIT y un 3,6% de ACV.

Las características basales de los 390 sujetos se resumen en la **Tabla XII**, también se representan las características basales de los pacientes con antecedentes de enfermedad aterosclerótica y pacientes sin enfermedad aterosclerótica (ACV, AIT, arteriopatía periférica o cardiopatía isquémica).

	Global (n = 390)	Población sin enfermedad cardiovascular (n = 156)	Población con enfermedad cardiovascular previa (n = 234)	Significación (p)
CARACTERÍSTICAS BASALES:				
Edad	66,0 (10,5)	66,1 (10,4)	66,0 (10,7)	0,903
Sexo masculino (%)	296 (75,9%)	102 (65,4%)	196 (80,9%)	< 0,001
Peso (Kg)	77,2 (13,4)	77,5 (14,6)	77,0 (12,6)	0,746
Talla (m)	1,65 (0,08)	1,64 (0,09)	1,65 (0,08)	0,245
IMC (Kg/m ²)	28,4 (3,9)	28,7 (4,0)	28,2 (3,8)	0,270
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR:				
HTA	239 (61,3%)	93 (59,6%)	146 (62,4%)	0,597
Dislipemia	245 (62,8%)	91 (58,3%)	154 (65,8%)	0,136
DM	131 (33,6%)	41 (26,3%)	90 (34,5%)	0,016
Hábito tabáquico	191 (49,0%)	68 (43,6%)	123 (52,6%)	0,098
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz	44 (11,3%)	22 (14,1%)	22 (9,4%)	0,191
Obesidad (IMC ≥ 30 Kg/m ²)	116 (29,7%)	51 (32,7%)	65 (27,8%)	0,502
COMORBILIDADES:				
Antecedentes de EAC	205 (52,6%)	0 (0%)	205 (87,6%)	
<i>Angina estable</i>	31 (15,1%)		31 (15,1%)	
SCACEST	110 (53,7%)		110 (53,7%)	
< 30 días	25 (12,2%)		25 (12,2%)	
> 30 días	85 (41,5%)		85 (41,5%)	
SCASEST	64 (31,2%)		64 (31,2%)	
< 30 días	21 (10,2%)		21 (10,2%)	
< 30 días	43 (21,0%)		43 (21,0%)	
No tratamiento	11 (5,4%)		11 (5,4%)	
Tratamiento médico	68 (33,2%)		68 (33,2%)	
Implante stent convencional	68 (33,2%)		68 (33,2%)	
Angioplastia con balón	1 (0,5%)		1 (0,5%)	
Implante stent farmacoactivo	32 (15,6%)		32 (15,6%)	
Cirugía de revascularización	25 (12,2%)		25 (12,2%)	
FA	37 (9,5%)	21 (13,5%)	16 (6,8%)	0,034
Paroxística	22 (5,6%)	11 (7,1%)	11 (4,7%)	0,373
Persistente	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)	
Permanente	15 (3,8%)	10 (6,4%)	5 (2,1%)	0,056
ACV	14 (3,6%)		14 (6,0%)	
AIT	5 (1,3%)		5 (2,1%)	
Arteriopatía periférica	44 (11,3%)		44 (18,8%)	
TFG ≥ 90 ml//min/1,73 m ²	191 (49,2%)	72 (46,5%)	119 (51,1%)	0,407
TFG 89-60 ml//min/1,73 m ²	191 (49,2%)	79 (47,9%)	112 (50,2%)	0,682
TFG 30-59 ml//min/1,73 m ²	89 (22,9%)	34 (21,9%)	55 (23,6%)	0,714
TFG ≤30 ml//min/1,73 m ²	4 (1,0%)	2 (1,3%)	2 (0,9%)	0,519

Tabla XII: Características basales de los pacientes.

5 RESULTADOS

El riesgo SCORE en los pacientes sin antecedentes de enfermedad vascular era bajo en 10 sujetos (6,4%), moderado en 52 (33,3%), elevado en 47 (30,1%) y muy elevado en 45 sujetos (28,8%) mientras que en 2 sujetos no pudo establecerse el riesgo por falta de información (1,3%). Los sujetos presentaban dolor torácico típico en el 53,9%, atípico en el 32,6% y no anginoso en el 1,0%. De los pacientes sin antecedentes de EAC la PPT de EAC según el modelo de Diamond-Forrester 3 sujetos presentaban probabilidad menor de 15% (1,6%), 86 (46,5%) presentaban probabilidad de EAC de 15-65%, 93 (50,3%) presentaban probabilidad de 66-85% y 3 sujetos (1,6%) presentaban probabilidad de EAC > 85%. El ECG fue no interpretable en el 18,5% de los pacientes debido a bloqueo de rama, alteraciones de la repolarización o trastornos inespecíficos de la conducción eléctrica.

Con respecto a los parámetros analíticos, la glucemia basal media fue 114,1 (33,0) mg/dL. La TFG fue de 77,0 (24,1) ml//min/1,73 m². El CT fue de 175,9 mg/dL (44,5), triglicéridos 152,9 mg/dL (106,9), cHDL 41,6 mg/dL (11,0), cLDL 104,7 mg/dL (36,2).

El tratamiento que recibían los pacientes previo a la solicitud de la ecocardiografía de esfuerzo era IECAS en el 21,0%, ARA II en el 29,2%, el 2,6% estaba tratado con antagonistas del receptor de aldosterona, el 42,8% con betabloqueantes, 19,5% con antagonistas del calcio dihidropirimidinicos y 3,9% con antagonistas del calcio no dihidropirimidinicos, el 22,6% estaban a tratamiento con nitratos, 57,9% con estatinas, 5,9% con ezetimibe, 3,1% con fibratos, 1,5% con ivabradina, 5,6% con insulina y 23,6% con antidiabéticos orales. Entre los fármacos antiagregantes destacaba un 49,0% de individuos a tratamiento con ácido acetil salicílico, un 16,9% con clopidogrel, un 0,5% con prasugrel y un 4,4% con otros antiagregantes como ticlopidina. Finalmente, un 6,2% recibía tratamiento con antagonista de la vitamina K y ningún paciente recibía inhibidores directos de la trombina o del factor X activado.

	Global (n = 390)	Población sin enfermedad cardiovascular (n = 156)	Población con enfermedad cardiovascular previa (n = 234)	Significación (p)
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ECG				
Dolor torácico	341 (87,4%)	149 (95,5%)	192 (82,1%)	< 0,001
<i>Típico</i>	210 (53,9%)	82 (55,0%)	128 (66,7%)	0,680
<i>Atípico</i>	127 (32,6%)	65 (43,6%)	62 (32,3%)	0,042
<i>No anginoso</i>	4 (1,0%)	2 (1,3%)	2 (1,0%)	1,000
PPT de EAC				
<15%	3 (1,6%)	3 (1,9%)	0 (0%)	1,000
15-65%	86 (46,5%)	73 (46,8%)	13 (44,8%)	1,000
65-85%	93 (50,3%)	77 (49,4%)	16 (55,2%)	0,687
>85%	3 (1,6%)	3 (1,9%)	0 (0%)	1,000
ECG no interpretable	72 (18,5%)	31 (19,9%)	41 (17,5%)	0,595
VALORES ANALÍTICOS:				
Glucemia (mg/dL)	114,1 (33,0)	114,3 (33,5)	114,0 (32,8)	0,933
Creatinina (mg/dL)	1,03 (0,77)	0,96 (0,25)	1,08 (0,97)	0,127
TFG	77,0 (24,1)	78,3 (24,0)	76,1 (24,3)	0,381
CT (mg/dL)	175,9 (44,5)	189,2 (44,7)	167,2 (42,3)	<0,001
Triglicéridos	152,9 (106,9)	159,1 (94,1)	148,8 (114,5)	0,355
cHDL	41,6 (11,0)	44,1 (11,7)	39,9 (10,2)	<0,001
cLDL	104,7 (36,2)	114,4 (38,5)	98,1 (33,0)	<0,001
TRATAMIENTO PRE-ECOCARDIOGRAMA				
IECAS	82 (21,0%)	25 (16,0%)	57 (24,4%)	0,057
ARA II	114 (29,2%)	47 (30,1%)	67 (28,6%)	0,820
Antagonistas aldosterona	10 (2,6%)	3 (1,9%)	7 (3,0%)	0,746
Betabloqueantes	167 (42,8%)	36 (23,1%)	131 (56,0%)	<0,001
Antagonistas del calcio	91 (23,3%)	40 (25,6%)	49 (20,9%)	0,325
<i>Dihidropirimidínicos</i>	76 (19,5%)	27 (17,3%)	48 (21,3%)	0,303
<i>No dihidropirimidínicos</i>	15 (3,9%)	6 (3,9%)	9 (3,9%)	1,000
Nitratos	88 (22,6%)	23 (14,7%)	65 (27,8%)	0,003
Estatinas	226 (57,9%)	68 (43,6%)	158 (67,5%)	0,001
Ezetimibe	23 (5,9%)	5 (3,2%)	18 (7,7%)	0,080
Fibratos	12 (3,1%)	5 (3,2%)	7 (3,0%)	1,000
Ivabradina	6 (1,5%)	1 (0,6%)	5 (2,1%)	0,409
Antidiabéticos orales	92 (23,6%)	31 (19,9%)	61 (26,1%)	0,181
<i>insulina</i>	22 (5,6%)	7 (4,5%)	15 (6,4%)	0,505
Ácido acetil salicílico	191 (49,0%)	43 (27,6%)	148 (63,3%)	<0,001
Clopidogrel	66 (16,9%)	2 (1,3%)	64 (27,4%)	<0,001
Prasugrel	2 (0,5%)	0 (0%)	2 (0,9%)	0,519
Otros antiagregantes	17 (4,4%)	6 (3,9%)	11 (4,7%)	0,803
Antagonistas vitamina K	24 (6,2%)	17 (10,9%)	7 (3,0%)	0,002

Tabla XIII: Características clínicas, valores analíticos y tratamiento pre EE.

5 RESULTADOS

La FEVI basal fue 60,4% (8,5), con valor de onda E 68,7 cm/s (21,1) y onda e' 6,4 (2,2). Con respecto a la función diastólica la relación E/e' fue mayor de 15 en el 12,1%, se objetivó patrón de llenado normal en el 9,0%, alteración de la relajación en 68,7%, pseudonormal 5,9% y restrictivo 1,8%. En la ecocardiografía basal se evaluó la función valvular objetivándose insuficiencia mitral en el 61,3%, siendo ligera en el 54,4%, moderada en el 6,7% y severa en el 0,3%; estenosis aórtica en el 5,1%, ligera en el 3,1% y moderada en el 2,1%; insuficiencia aórtica en el 33,6%, siendo ligera en el 31,3% y moderada en el 2,3%; insuficiencia tricuspídea en 56,4%, siendo ligera en el 54,4%, moderada en el 1,8% y severa en el 0,3%; insuficiencia pulmonar en el 23,6%, siendo ligera en todos los casos. No se registraron pacientes con estenosis mitral, estenosis tricuspídea ni pulmonar. La PSAP media fue 32,3 mmHg (8,1).

Con respecto a los datos del EE la FC basal media era de 70,3 latidos por minuto (12,8), la FC en ejercicio fue de 131,5 (18,8). La PAS basal media era 138,4 mmHg (19,9), mientras que la PAS máxima media con ejercicio fue 181,0 mmHg (27,1). La PAD basal media fue 78,7 mmHg (11,5) que con ejercicio alcanzaba una media de 90,4 mmHg (13,0). La presión arterial media basal (PAM) fue de 98,5 mmHg (12,8) y en ejercicio 120,6 mmHg (16,5). El doble producto basal medio fue $9,8 \times 10^3$ mmHg latidos por minuto (2,4) que aumentaba a 24,6 mmHg latidos por minuto (9,3) con ejercicio. El tiempo de ejercicio medio fue 6,7 minutos (2,8) y los METs medios realizados de 7,5 (2,7). Se detectaron alteraciones de la contractilidad segmentaria en reposo del 42,1%. El índice de motilidad segmentaria basal medio fue de 1,16 (0,30) mientras que en ejercicio 1,39 (0,38). La FEVI en esfuerzo alcanzó 60,8% (13,8). El 25,5% presentó aumento de presiones de llenado con el esfuerzo, el 21,4% aumento de VTS con ejercicio y el 28,3% aumento de insuficiencia mitral con el esfuerzo. La presión sistólica media de la arteria pulmonar con el esfuerzo fue de 43,7 mmHg (15,6), presentando aumento de presión sistólica de la arteria pulmonar con el ejercicio en el 84,4% de los sujetos con dicho dato registrado. El EE fue informado como positivo en 283 (72,6%) sujetos, negativo en 62 (15,9%) e inferior a submáximo en 45 (11,5%).

	Global (n = 390)	Población sin enfermedad cardiovascular (n = 156)	Población con enfermedad cardiovascular previa (n = 234)	Significación (p)
CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS:				
FEVI basal (%)	60,4 (8,5)	62,5 (7,1)	60,0 (9,1)	<0,001
Onda E (cm/s)	68,7 (21,1)	72,9 (24,5)	66,0 (18,1)	0,009
Onda e'	6,4 (2,2)	6,5 (2,0)	6,4 (2,4)	0,751
Relación E/e' >15	46 (11,8%)	19 (20,4%)	27 (18,6%)	0,739
Patrón diastólico normal	35 (9,0%)	17 (13,1%)	18 (8,9%)	0,272
Alteración de la relajación	268 (68,7%)	97 (74,6%)	162 (84,2%)	0,034
Patrón pseudonormal	23 (5,9%)	12 (9,2%)	11 (5,4%)	0,191
Restrictivo	2 (0,6%)	1 (0,8%)	1 (0,5%)	1,000
Estenosis mitral	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Insuficiencia mitral	239 (61,3%)	98 (64,8%)	141 (60,3%)	0,671
Insuficiencia mitral ligera	212 (54,6%)	85 (54,5%)	127 (54,3%)	1,000
Insuficiencia mitral moderada	26 (6,7%)	12 (7,7%)	14 (6,0%)	0,538
Insuficiencia mitral severa	1 (0,3%)	1 (0,6%)	0 (0%)	0,400
Estenosis aórtica	20 (5,1%)	6 (3,9%)	14 (6,0%)	0,483
Estenosis aórtica ligera	12 (3,1%)	3 (1,9%)	9 (3,9%)	0,376
Estenosis aórtica moderada	8 (2,1%)	3 (1,9%)	5 (2,1%)	1,000
Insuficiencia aórtica	131 (33,6%)	53 (34,0%)	78 (33,3%)	0,913
Insuficiencia aórtica ligera	122 (31,3%)	50 (32,1%)	72 (30,7%)	0,824
Insuficiencia aórtica moderada	9 (2,3%)	3 (1,9%)	6 (2,6%)	0,746
Estenosis tricuspídea	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Insuficiencia tricuspídea	220 (56,4%)	87 (55,8%)	132 (56,4%)	0,917
Insuficiencia tricuspídea ligera	212 (54,4%)	82 (52,6%)	129 (55,1%)	0,678
Insuficiencia tricuspídea moderada	7 (1,8%)	5 (3,2%)	2 (0,9%)	0,121
Insuficiencia tricuspídea severa	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,4%)	1,000
Estenosis pulmonar	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Insuficiencia pulmonar	92 (23,6%)	39 (25,0%)	53 (22,7%)	0,627
Insuficiencia pulmonar ligera	92 (23,6%)	39 (25,0%)	53 (22,7%)	0,627
Presión sistólica arteria pulmonar (mmHg)	32,3 (8,1)	33,8 (8,6)	31,2 (7,5)	0,031
RESULTADOS EE:				
FC basal (lpm)	70,3 (12,8)	69,9 (13,1)	70,6 (12,6)	0,578
FC ejercicio (lpm)	131,5 (18,8)	131,6 (18,6)	131,4 (18,9)	0,954
PAS basal (mmHg)	138,4 (19,9)	141,5 (20,3)	136,4 (19,3)	0,012
PAS ejercicio	181,0 (27,1)	184,9 (29,3)	178,4 (25,3)	0,026
PAD basal	78,6 (11,5)	79,7 (11,6)	77,9 (11,3)	0,130
PAD ejercicio	90,4 (13,0)	90,8 (13,9)	90,0 (12,3)	0,554
PAM reposo	98,5 (12,7)	100,3 (12,8)	97,4 (12,6)	0,026
PAM ejercicio	120,6 (16,5)	122,2 (17,9)	119,5 (15,4)	0,128
Doble producto (FC x PAS) basal x10 ³ mmHg lpm	9,8 (2,4)	9,9 (2,5)	9,7 (2,4)	0,351

	Global (n = 390)	Población sin enfermedad cardiovascular (n = 156)	Población con enfermedad cardiovascular previa (n = 234)	Significación (p)
Doble producto (FC x PAS) ejercicio	23,9 (5,5)	24,4 (5,6)	23,6 (5,4)	0,141
Tiempo de ejercicio (minutos)	6,7 (2,8)	6,9 (2,7)	6,6 (2,9)	0,377
METs	7,5 (2,8)	7,5 (2,6)	7,4 (2,8)	0,691
FEVI ejercicio (%)	60,6 (13,9)	64,3 (12,4)	57,9 (14,4)	<0,001
Alteraciones contractilidad en reposo	164 (42,1%)	21 (13,6%)	143 (61,1%)	<0,001
Índice de motilidad segmentaria basal	1,16 (0,30)	1,04 (0,17)	1,25 (0,34)	<0,001
Índice de motilidad segmentaria ejercicio	1,38 (0,38)	1,22 (0,28)	1,49 (0,41)	<0,001
Aumento de presiones ejercicio	25 (25,5%)	10 (23,8%)	15 (26,8%)	0,817
Dilatación ventricular con ejercicio	66 (21,4%)	18 (14,3%)	48 (26,2%)	0,016
Aumento insuficiencia mitral con ejercicio	30 (28,3%)	11 (26,2%)	19 (29,7%)	0,826
Presión sistólica arteria pulmonar con el ejercicio	43,7 (15,6)	44,9 (13,6)	42,8 (17,2)	0,564
Aumento presión arteria pulmonar con ejercicio	38 (84,4%)	17 (85,0%)	21 (60,0%)	1,000
EE positivo	283 (72,6%)	93 (59,6%)	190 (81,2%)	<0,001
EE negativo	62 (15,9%)	38 (24,4%)	24 (10,3%)	<0,001
EE inferior a submáximo	45 (11,5%)	25 (16,0%)	20 (8,5%)	0,034
ECOCARDIOGRAFÍA CAROTÍDEA:				
GIMC medio (mm)	0,88 (0,21)	0,88 (0,19)	0,89 (0,20)	0,662
GIMC ≤ percentil 25 población española	38 (9,7%)	18 (11,5%)	20 (8,6%)	0,384
GIMC percentil 25-75 población española	116 (29,7%)	40 (25,6%)	76 (32,5%)	0,175
GIMC ≥ percentil 75 población española	236 (60,5%)	98 (62,8%)	138 (59,0%)	0,461
Presencia PC	273 (70,0%)	95 (60,9%)	178 (76,1%)	0,002
Presencia PC calcificadas	140 (20,3%)	47 (30,5%)	93 (40,3%)	0,053
Índice de resistencia arterial	0,79 (0,18)	0,78 (0,13)	0,80 (0,21)	0,377
Índice de pulsatilidad	2,16 (0,98)	2,15 (0,95)	2,19 (1,01)	0,661
Velocidad sistólica arterial (cm/s)	82,4 (41,3)	85,0 (45,5)	80,1 (37,9)	0,291

Tabla XIV: características ecocardiográficas y ecografía carotídea.

El GIMC medio fue de 0,88 mm (0,21) y el 70,0% de los pacientes presentaban PC y el 20,3% calcificadas. El 9,7% presentaban valores de GIMC inferiores o iguales al percentil 25 de la población general española según el estudio de Grau *et al.*¹¹⁰ lo que se traduce según el consenso de la Sociedad Americana de Cardiología⁹⁶ en bajo riesgo cardiovascular; mientras que el 60,5% de los sujetos presentaban valores iguales o superiores al percentil 75 (alto riesgo cardiovascular). El índice de resistencia arterial fue de 0,80 (0,23), el índice de pulsatilidad 2,16 (0,98) y la velocidad sistólica arterial 82,4 mmHg (41,3).

5.2. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE PRESENCIA DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA, SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD, VALORES PREDICTIVOS Y RAZONES DE VEROSIMILITUD

5.2.1. Análisis de factores predictores de presencia de enfermedad arterial coronaria

El tiempo medio entre el test no invasivo y la coronariografía fue de 4,2 (3,2) meses. De los 156 pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular 89 sujetos tenían EAC significativa. Comparado con los individuos sin EAC significativa los pacientes con estenosis coronaria significativa eran mayores ($p = 0,045$), con mayor porcentaje de sujetos de sexo masculino ($p = 0,011$), más frecuencia de DM ($p = 0,006$), hábito tabáquico ($p = 0,023$) y glucemias basales en ayunas más elevadas ($p = 0,003$). El riesgo SCORE era más elevado en este grupo de sujetos ($p < 0,001$) así como la PPT de EAC ($p < 0,001$), el porcentaje de individuos con EE positivo ($p < 0,001$) y la presencia PC ($p < 0,001$).

	EAC ≥50 % (n = 89)	EAC <50 % (n = 67)	Significación (p)
Edad	67,6 (9,2)	64,1 (11,6)	0,045
Sexo masculino	66 (74,2%)	36 (53,7%)	0,011
HTA	55 (61,8%)	38 (56,7%)	0,621
DM	31 (34,8%)	10 (14,9%)	0,006
Dislipemia	56 (62,9%)	35 (52,2%)	0,193
Hábito tabáquico	46 (51,7%)	22 (32,8%)	0,023
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz	14 (15,7%)	8 (11,9%)	0,643
IMC	29,1 (4,2)	28,1 (3,7)	0,134
Glucemia basal	120,7 (38,7)	105,7 (22,4)	0,003
Colesterol total	192,0 (47,5)	185,5 (40,8)	0,379
Triglicéridos	160,6 (91,1)	157,2 (98,7)	0,824
cLDL	117,2 (40,1)	110,7 (36,1)	0,308
cHDL	43,0 (11,3)	45,6 (12,1)	0,168
TFG	75,6 (23,2)	81,9 (24,7)	0,105
Riesgo SCORE			< 0,001
<i>Riesgo bajo</i>	1 (1,1%)	9 (13,6%)	
<i>Riesgo moderado</i>	24 (27,3%)	28 (42,4%)	
<i>Riesgo elevado</i>	28 (31,8%)	19 (28,8%)	
<i>Riesgo muy elevado</i>	35 (39,8%)	10 (15,2%)	
PPT de EAC			< 0,001
<i>PPT < 15%</i>	0 (0%)	3 (4,5%)	
<i>PPT 15-65%</i>	31 (34,8%)	42 (62,7%)	
<i>PPT 65-85%</i>	55 (61,8%)	22 (32,8%)	
<i>PPT > 85%</i>	3 (3,4%)	0 (0%)	
EE positivo	73 (82,0%)	20 (29,9%)	< 0,001
GIMC medio	0,88 (0,21)	0,89 (0,18)	0,926
GIMC >0,9 mm	38 (42,7%)	31 (46,3%)	0,745
GIMC ≥percentil 75	52 (58,4%)	46 (68,7%)	0,242
Presencia de PC	66 (74,2%)	29 (43,3%)	< 0,001
Presencia de PC calcificadas	32 (36,0%)	15 (22,4%)	0,079

Tabla XV: Comparación entre las características demográficas, clínicas y ecográficas entre los sujetos con y sin EAC significativa.

En el análisis multivariado se identificaron como predictores de EAC la glucemia basal, la PPT mayor del 65% de EAC, la existencia de EE positivo y la presencia de PC.

Variable	B	Sig (p)	Exp(β)	IC 95% para Exp(β)	
				Inferior	Superior
Constante	-4,83	<0,001	0,01		
Hábito tabaquico	0,84	0,057	2,31	0,98	5,46
Glucemia basal	0,02	0,031	1,02	1,00	1,04
PPT >65% de EAC	1,31	0,003	3,71	1,57	8,79
EE positivo	2,35	<0,001	10,51	4,38	25,20
Presencia PC	1,08	0,013	2,95	1,25	6,93

Tabla XVI: Predictores de EAC significativa en el análisis multivariado.

Si ponemos el foco en el resultado del EE y la presencia de EAC significativa, 20 pacientes tenían un EE positivo sin EAC significativa y 6 individuos tenían un EE negativo con EAC significativa en la coronariografía. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros carotídeos entre los sujetos con EE y angiografía concordante y los individuos con EE y angiografía discordante con una mediana de GIMC de 0,88 [0,26]mm en el grupo de EE positivo y EAC significativa frente a una mediana de 0,90 [0,25]mm en el grupo de EE positivo y ausencia de EAC ($p = 0,715$), tampoco se encontraron diferencias en el porcentaje de sujetos con GIMC mayor o igual al percentil 75, 42 (57,5%) frente a 12 (60,0%) con $p = 1,00$; ni en el porcentaje de sujetos con GIMC mayor de 0,9 mm con 31 (42,5%) individuos en el grupo verdaderos positivos frente a 8 (40,0%) en el grupo de falsos positivos ($p = 1,00$). Finalmente, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con PC con 27 (37,0%) en el grupo de verdaderos positivos frente a 11 (55,0%) $p = 0,186$ en el grupo de falsos positivos ni en el porcentaje de individuos con PC calcificadas con un valor de 27 (30,0%) frente a 4 (20,0%) en el grupo de verdadero y falso positivo respectivamente ($p = 0,188$). Para concluir este apartado tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con EE negativo y ausencia de EAC y los individuos con EE negativo y presencia de EAC con valores de GIMC

5 RESULTADOS

de 0,83 [0,25] frente a 0,84 [0,25] mm ($p = 0,830$); 23 (71,9%) pacientes con GIMC mayor o igual al percentil 75 frente a 5 (83,3%) ($p = 1,00$); 13 (40,6%) sujetos con GIMC mayor de 0,9 mm frente a 2 (33,3%) ($p = 1,00$); 13 (40,6%) personas con PC frente a 5 (83,3%) ($p = 0,083$) y 7 (21,9%) individuos con PC calcificada frente a 1 (16,7%) en los grupos de verdadero negativo y falso negativo respectivamente.

Si nos centramos en el subgrupo de 21 sujetos (13,6%) con alteraciones de la contractilidad, 4 (19,0%) presentaban hipocinesia global. Se objetivó empeoramiento de las mismas inducidas por el esfuerzo en 17 sujetos (81,0%), presentando todos ellos EAC significativa en la coronariografía. El EE fue negativo en 2 pacientes con alteraciones de la contractilidad (9,5%) sin presentar lesiones coronarias significativas en la coronariografía. Finalmente, en 2 sujetos (9,5%) no se alcanzó la FC submáxima siendo derivados a coronariografía sin objetivarse lesiones significativas en la misma.

5.2.2. Ecocardiograma de esfuerzo aislado en pacientes sin enfermedad vascular

De los 156 pacientes sin enfermedad cardiovascular previa el 59,6% de los EE fueron positivos ($n = 93$), 38 (24,4%) negativos y 25 (16,0%) no concluyentes.

Si nos centramos en el valor diagnóstico del EE en los pacientes sin EAC se obtuvo una sensibilidad de 92,4% (IC al 95% 84,4%-96,5%) con especificidad de 61,5% (IC al 95% 48,0%-73,5%) VPP de 78,5% (IC al 95% 69,1%-85,6%) y VPN de 84,2% (IC al 95% 69,6%-92,6%) y una eficiencia de 80,2% (IC al 95% 72,5%-86,1%). El AUC obtenida fue de 0,77 (IC al 95% 0,68-0,86). La LRp fue de 2,40 y la LRn 0,12. A continuación se resumen los resultados obtenidos en la siguiente tabla:

		EAC < 50%	EAC ≥ 50%	Total
EE positivo	Número	20	73	93
	% con EAC	38,5%	92,4%	71,0%
EE negativo	Número	32	6	38
	% con EAC	61,5%	7,6%	29,0%
Total	Número	52	79	131
	% con EAC	100%	100%	100%

Tabla XVII: Distribución de sujetos con y sin EAC significativa según el resultado del EE.

Dado que los valores predictivos dependen de la PPT o prevalencia de EAC se representa en la siguiente tabla el VPP y VPN para PPT de 15% 65% y 85%.

Prevalencia EAC	VPP (IC al 95%)	VPN (IC al 95%)
15%	29,8% (23,0-37,6)	97,9% (95,0-99,0)
65%	81,7% (75,9-86,4)	81,4% (66,3-90,7)
85%	93,2% (90,6-95,1)	58,8% (39,1-76,1)

Tabla XVIII: Valores predictivos del EE aislado para la detección de EAC según la prevalencia de la misma.

5.2.3. Ecocardiograma de esfuerzo y placa carotídea en pacientes sin enfermedad vascular

De los 63 pacientes con EE positivo y presencia de placa carotídea 52 (82,5%) tenían EAC significativa mientras que de los 20 pacientes con ecocardiografía de ejercicio negativo y ausencia de placa 19 (95,0%) no tenían lesiones significativas.

	EE positivo		EE negativo	
	EAC < 50%	EAC ≥ 50%	EAC < 50%	EAC ≥ 50%
Presencia PC	11 55,0%	52 71,2%	13 40,6%	5 83,3%
Ausencia PC	9 45,0%	21 28,8%	19 59,4%	1 16,7%
Total	20 100%	73 100%	32 100%	6 100%

Tabla XIX: Relación entre la presencia placa carotídea, resultado del EE y presencia de EAC significativa.

5 RESULTADOS

En el caso de la combinación de presencia de PC y EE (considerando como positivo un EE positivo y placas y negativo un EE negativo sin placas) la sensibilidad fue del 98,1% (IC al 95% 90,1% a 99,7%), especificidad del 63,3% (IC al 95% 45,5-78,1%), VPP del 82,5% (IC al 95% 71,4%-90,0%) y VPN de 95,0% (IC al 95% 76,4%-99,1%). La eficiencia fue de 85,5% (IC al 95% 76,4%-91,5%) y el AUC de 0,81 (IC al 95% 0,70-0,92). La LRp fue de 2,68 y la LRn 0,03.

		EAC < 50%	EAC ≥ 50%	Total
EE positivo y PC	Número	11	52	63
	% con EAC	36,70%	98,10%	48,20%
EE negativo y no PC	Número	19	1	20
	% con EAC	63,30%	1,90%	51,80%
Total	Número	30	53	83
	% con EAC	100%	100%	100%

Tabla XX: Distribución de sujetos con y sin EAC significativa según el resultado del EE y la ecografía carotídea.

A continuación se representa en la tabla los valores predictivos para PPT de 15% 65% y 85%.

Prevalencia EAC	VPP (IC al 95%)	VPN (IC al 95%)
15%	32,1% (22,8-43,1)	99,5% (96,4-99,9)
65%	83,3% (75,6-88,9)	94,8% (71,8-99,2)
85%	93,8% (90,4-96)	85,6% (45,5-97,7)

Tabla XXI: Valores predictivos del EE combinado con la ecografía carotídea para la detección de EAC según la prevalencia de la misma.

5.2.4. Ecocardiograma de esfuerzo no concluyente y placa carotídea en pacientes sin antecedentes de enfermedad vascular

De los 25 pacientes con EE no concluyente el 40% tenían EAC (n = 10). De los pacientes con EAC significativa 9 presentaban PC (90,0%) frente a 5 (33,3%) del grupo de ausencia de EAC (p = 0,011).

		EAC <50%	EAC ≥50%	Total
EE no concluyentes y PC	Número	10	1	11
	% con EAC	66,70%	10,00%	44,00%
EE no concluyente y ausencia de PC	Número	5	9	14
	% con EAC	33,30%	90,00%	56,00%
Total	Número	15	10	25
	% con EAC	100%	100%	100%

Tabla XXII: Distribución de sujetos con y sin EAC significativa según el resultado de la ecografía carotídea en pacientes con EE inferior a submáximo.

5.2.5. Comparación del área bajo la curva en el ecocardiograma de esfuerzo aislado frente a ecocardiograma de esfuerzo y ecografía carotídea en pacientes sin antecedentes de enfermedad vascular

Mediante el método de DeLong se analizó el área bajo la curva del EE aislado y la combinación de EE y PC para la detección de EAC obteniéndose un resultado estadísticamente no significativo ($p = 0,525$). La figura representa de forma esquemática los hallazgos y la curva ROC.

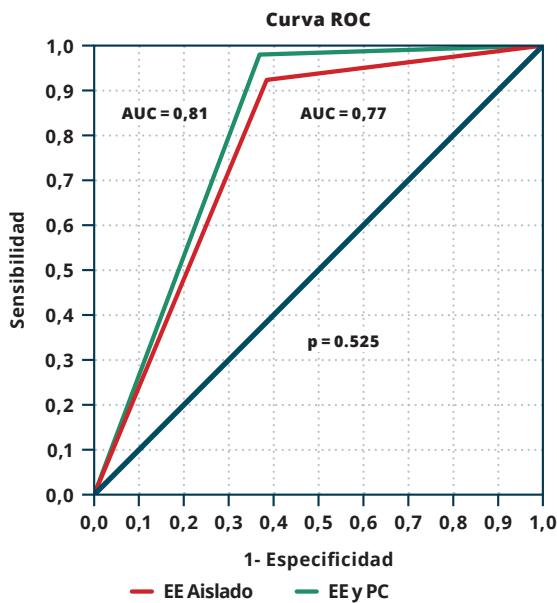
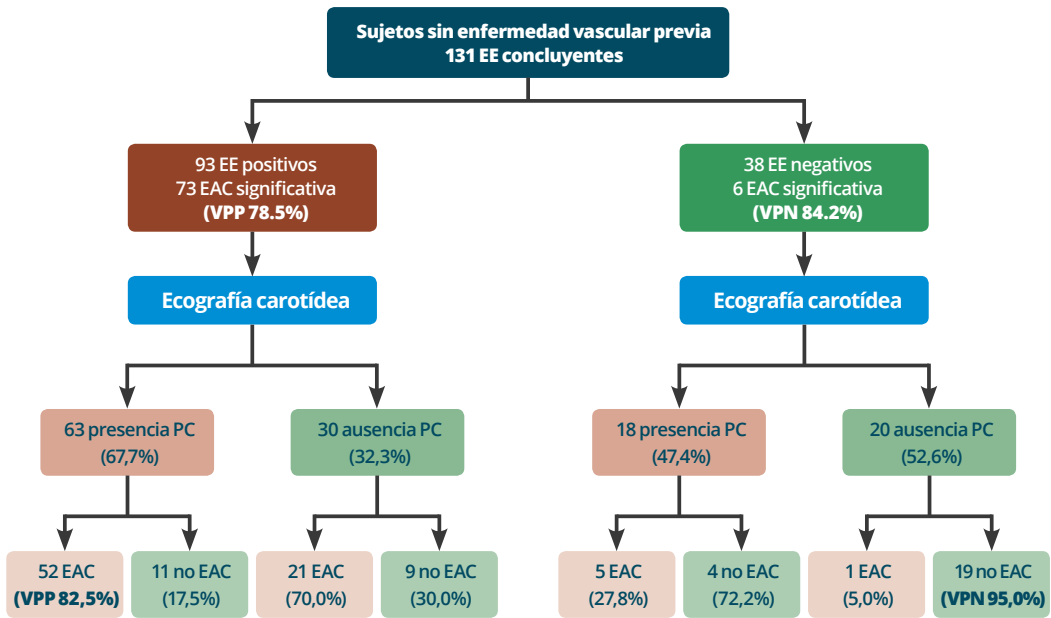


Figura 8: Relación entre el EE aislado y la asociación de la ecografía carotídea para predicción de EAC significativa.

En la siguiente tabla se resume la sensibilidad, especificidad, valores predictivos eficiencia, AUC y razones de verosimilitud con sus consiguientes intervalos de confianza para los sujetos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular.

	Sensibilidad (IC al 95%)	Especificidad (IC al 95%)	VPP (IC al 95%)	VPN (IC al 95%)	Eficiencia (IC al 95%)	AUC (IC al 95%)	LRp	LRn
EE aislado	92,4% (84,4-96,5)	61,5% (48,0-73,5)	78,5% (69,1-85,6)	84,2% (69,6-92,6)	80,2% (72,5-86,1)	0,77 (0,68-0,86)	2,40	0,12
EE combinado con PC	98,1% (90,1-99,7)	63,3% (45,5-78,1)	82,5% (71,4-90,0)	95,0% (76,4-99,1)	85,5% (76,4-91,5)	0,81 (0,70-0,91)	2,68	0,03

Tabla XXIII: Sensibilidad, especificidad, valores predictivos, eficiencia, AUC, razones de verosimilitud del EE y la combinación de EE y ecografía carotídea para la detección de EAC significativa.

5.3. RECLASIFICACIÓN DE RIESGO SCORE EN SUJETOS CON ECOCARDIOGRAMA DE ESFUERZO DE BUEN PRONÓSTICO Y CORONARIAS SIN LESIONES SEGÚN LOS RESULTADOS DE LA ECOGRAFÍA CAROTÍDEA

Según la guía de la Sociedad Europea de Cardiología de prevención cardiovascular²², 10 (6,4%) sujetos tenían bajo riesgo en el momento de la realización del EE, 52 (33,3%) tenían riesgo moderado, 47 (30,1%) alto riesgo, 45 (28,8%) muy alto riesgo y 2 (1,3%) no pudieron clasificarse. Cuando se tienen en cuenta los hallazgos de la ecografía carotídea, 59 pacientes (37,8%) fueron clasificados a muy alto riesgo cardiovascular debido a la presencia de PC. Si nos centramos en los 62 individuos de riesgo bajo o moderado, 28 (45,2%) presentaban PC en la exploración ecográfica.

De los 38 sujetos con EE negativo, 5 (13,2%), 16 (42,1), 10 (26,3%) y 7 (18,4%) tenían riesgo cardiovascular bajo, moderado, alto y muy alto respectivamente. Considerando la presencia de PC, 13 (34,2%) de los sujetos fueron clasificados como muy alto riesgo cardiovascular. En el caso de los 21 pacientes con SCORE bajo o moderado y EE negativo, 7 (33,3%) tenían PC.

Finalmente, de los 67 pacientes sin EAC significativa, 9 (13,4%) tenían bajo riesgo cardiovascular, 28 (41,8%) tenían riesgo moderado, 19 (28,4%) alto riesgo, 10 (14,9%) muy alto riesgo y un individuo no pudo clasificarse por falta de datos. Si consideramos los resultados de la ecografía carotídea 22 sujetos (33,3%) presentaban PC

a pesar de coronariografía sin lesiones significativas. Si nos centramos en los 37 sujetos con riesgo bajo o moderado, 12 (32,4%) presentaban PC siendo reclasificados como sujetos de muy alto riesgo cardiovascular.

5.4. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE PRESENCIA DE EXTENSIÓN DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

De los 156 sujetos sin enfermedad vascular previa, 38 (24,4%) presentaban un ecocardiograma de buen pronóstico, 15 (9,6%) presentaban una prueba de riesgo intermedio y 78 (50,0%) presentaban un EE de mal pronóstico. Respecto al resultado de la coronariografía el 43,0% (n = 67) no tenían EAC significativa, el 27,6% (n = 43) tenían EAC significativa de 1 vaso, el 14,1% (n = 22) tenían EAC significativa de 2 vasos y el 15,4% (n = 24) tenían EAC significativa de 3 vasos. En el análisis univariado de los 156 pacientes se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la edad (p = 0,047), sexo masculino (p = 0,010), DM (p = 0,039), hábito tabáquico (p = 0,015), glucemia basal (p = 0,021), SCORE de riesgo cardiovascular (p = 0,033), PPT de EAC (p = 0,003), pronóstico según el EE (p < 0,001) y presencia de PC (p < 0,001) entre los sujetos sin EAC y los pacientes con EAC significativa de 1, 2 y 3 vasos.

Número de vasos	0 (n = 67)	1 (n = 43)	2 (n = 22)	3 (n = 24)	Significación (p)
Edad	69,0 [19,8]	62,5 [16,8]	71,9 [9,7]	71,0 [10,0]	0,047
Sexo masculino	36 (53,7%)	36 (83,7%)	15 (68,2%)	15 (62,5%)	0,010
HTA	38 (56,7%)	21 (48,8%)	17 (77,3%)	17 (70,8%)	0,084
DM	10 (14,9%)	14 (32,6%)	8 (36,4%)	9 (60,0%)	0,039
Dislipemia	35 (52,2%)	29 (67,4%)	14 (63,6%)	13 (54,2%)	0,400
Hábito tabáquico	22 (32,8%)	24 (55,8%)	14 (63,6%)	8 (33,3%)	0,015
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz	8 (11,9%)	7 (16,3%)	3 (13,6%)	4 (16,7%)	0,905
IMC	28,1 (3,7)	29,1 (4,1)	30,3 (4,8)	27,9 (4,0)	0,090
Glucemia basal	108,0 (24,0)	113,0 (45,0)	128,5 (41,0)	129,0 (53,0)	0,021
Colesterol total	185,5 (40,8)	193,9 (54,6)	196,1 (39,1)	185,0 (41,7)	0,657
Triglicéridos	148,0 [97]	167,0 [186]	157,50 [57]	118,0 [109]	0,436
cLDL	103,8 [58,9]	105,3 [68,5]	120,2 [61,3]	103,3 [35,9]	0,644
cHDL	35,0 [15]	41,5 [13]	36,0 [14]	41,0 [11]	0,247
TFG	81,9 (24,7)	76,0 (22,8)	79,9 (29,7)	70,8 (15,7)	0,071
SCORE					0,033
<i>Riesgo bajo</i>	9 (13,6%)	0	1 (4,6%)	0	
<i>Riesgo moderado</i>	28 (42,4%)	10 (23,8%)	8 (36,4%)	6 (25,0%)	
<i>Riesgo elevado</i>	19 (28,8%)	17 (40,5%)	3 (13,6%)	8 (33,3%)	
<i>Riesgo muy elevado</i>	10 (15,2%)	15 (35,7%)	10 (45,5%)	10 (41,7%)	
PPT de EAC					0,003
<i>PPT < 15%</i>	3 (4,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<i>PPT 15-65%</i>	42 (62,7%)	16 (37,2%)	9 (40,9%)	6 (25,0%)	
<i>PPT 65-85%</i>	22 (32,8%)	25 (58,1%)	12 (54,6%)	18 (75,0%)	
<i>PPT > 85%</i>	0 (0%)	2 (4,7%)	1 (4,6%)	0 (0%)	
Resultado EE					< 0,001
<i>EE de alto riesgo</i>	14 (20,9%)	29 (67,4%)	16 (72,7%)	19 (79,2%)	
<i>EE de riesgo intermedio</i>	6 (9,0%)	4 (9,3%)	2 (9,1%)	3 (12,5%)	
<i>EE de bajo riesgo</i>	32 (47,8%)	4 (9,3%)	2 (9,1%)	0 (0%)	
<i>EE inferior a submáximo</i>	15 (22,4%)	6 (14,0%)	2 (9,1%)	2 (8,3%)	
GIMC medio	0,88 (0,18)	0,88 (0,20)	0,85 (0,22)	0,90 (0,20)	0,919
GIMC > 0,9 mm	31 (46,3%)	18 (41,9%)	9 (40,9%)	11 (45,8%)	0,953
GIMC ≥ percentil 75	46 (68,7%)	25 (58,1%)	14 (63,6%)	13 (54,2%)	0,541
Presencia de PC	29 (43,3%)	30 (69,8%)	15 (65,2%)	21 (87,5%)	< 0,001
Presencia de PC calcificadas	15 (22,7%)	15 (35,7%)	7 (31,8%)	10 (41,7%)	0,276

Tabla XXIV: Comparación entre las características demográficas, clínicas y ecográficas entre los sujetos según el número de vasos afectados.

5 RESULTADOS

En el análisis multivariado se identificaron como predictores de extensión de EAC el ecocardiograma de esfuerzo de mal pronóstico, la probabilidad de EAC mayor del 65% y la presencia de PC.

Variable	B	Sig	Exp(β)	IC 95% para Exp(β)	
				Inferior	Superior
Constante	-1,16	<0,001	0,31	0,20	0,48
PPT EAC > 65%	0,40	0,023	1,49	1,06	2,10
EE de mal pronóstico	0,89	<0,001	2,42	1,69	3,49
Presencia de PC	0,56	0,004	1,75	1,20	2,55

Tabla XXV: Predictores de extensión de EAC significativa.

A continuación, presentamos el número de vasos afectados según ecocardiograma de ejercicio y presencia o ausencia de placa:

		Número de vasos afectados				Total
		0	1	2	3	
EE de alto riesgo	Presencia de PC	9 16,7%	20 37,0%	9 16,7%	16 29,6%	54 69,2%
	Ausencia de PC	5 20,8%	9 37,5%	7 29,2%	3 12,5%	24 30,8%
	Total	14	29	16	19	78

Tabla XXVI: Número de vasos afectados en pacientes con EE de alto riesgo según la presencia o no de PC.

		Número de vasos afectados				Total
		0	1	2	3	
EE riesgo intermedio	Presencia de PC	2 22,2%	2 22,2%	2 22,2%	3 33,3%	9 60,0%
	Ausencia de PC	4 66,7%	2 33,3%	0 0%	0 0%	6 40,0%
	Total	6	4	2	3	15

Tabla XXVII: Número de vasos afectados en pacientes con EE de riesgo intermedio según la presencia o no de PC.

		Número de vasos afectados				Total
		0	1	2	3	
EE riesgo bajo	Presencia de PC	13 72,2%	3 16,6%	2 11,1%	0 0%	18 47,4%
	Ausencia de PC	19 95,0%	1 5,0%	0 0%	0 0%	20 52,6%
	Total	32	4	2	0	38

Tabla XXVIII: Número de vasos afectados en pacientes con EE de bajo riesgo según la presencia o no de PC.

		Número de vasos afectados				Total
		0	1	2	3	
EE inferior a submáximo	Presencia de PC	5 35,7%	5 35,7%	2 14,3%	2 14,3%	14 56,0%
	Ausencia de PC	10 90,9%	1 9,1%	0 0%	0 0%	11 44,0%
	Total	15	6	2	2	25

Tabla XXIX: Número de vasos afectados en pacientes con EE de alto riesgo según la presencia o no de PC.

5.4.1. Análisis subgrupo de riesgo intermedio-bajo

De los 53 individuos con EE negativo o con isquemia localizada, 8 (15,1%), 4 (7,5%) y 3 (5,7%) tenían 1, 2 y 3 vasos respectivamente. Los parámetros asociados a mayor número de vasos con EAC significativa en el análisis univariado fueron la DM ($p = 0,011$), la glucemia basal ($p = 0,041$), el riesgo SCORE ($p < 0,001$), la PPT ($p < 0,001$), la presencia de PC ($p < 0,001$) y la presencia de calcificación de las mismas ($p < 0,001$).

Número de vasos	0 (n = 38)	1 (n = 8)	2 (n = 4)	3 (n = 3)	Significación (p)
Edad	64,3 [17,1]	67,4 [14,2]	68,5 [14,3]	74,3 [.]	0,190
Sexo masculino	17 (44,7%)	7 (87,5%)	2 (50,0%)	1 (33,3%)	0,617
HTA	23 (60,5%)	3 (37,5%)	3 (75,0%)	3 (100%)	0,320
DM	5 (13,2%)	3 (37,5%)	2 (50,0%)	2 (66,7%)	0,011
Dislipemia	19 (50,0%)	5 (62,5%)	2 (50,0%)	2 (66,7%)	0,553
Hábito tabáquico	9 (23,7%)	4 (50,0%)	4 (100%)	0 (0%)	0,177
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz	5 (13,2%)	2 (25,0%)	0 (0%)	1 (33,3%)	0,589
IMC	28,0 [4,6]	28,7 [4,8]	27,8 [5,5]	29,2 [.]	0,901
Glucemia basal	101,0 [17,0]	110,0 [64]	118,5 [32]	121 [.]	0,041
Colesterol total	194,0 [48]	146,0 [67]	226,0 [78]	182,0 [.]	0,075
Triglicéridos	125 [97]	89,5 [77]	163,0 [137]	91,0 [.]	0,238
cLDL	114,4 [46,6]	79,7 [66,8]	142,1 [57,7]	101,8 [.]	0,062
cHDL	45,0 [17]	43,5 [16]	43,5 [16]	38,0 [.]	0,971
TFG	82,7 [36,0]	67,7 [36,8]	70 [71,3]	76,6 [.]	0,571
Riesgo SCORE					< 0,001
Riesgo bajo	6 (15,8%)	0	0	0	
Riesgo moderado	17 (44,7%)	2 (25,0%)	1 (25,0%)	0	
Riesgo elevado	10 (26,3%)	3 (37,5%)	1 (25,0%)	1 (33,3%)	
Riesgo muy elevado	5 (13,2%)	3 (37,5%)	2 (50,0%)	2 (66,7%)	
PPT de EAC					< 0,001
PPT <15%	2 (5,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
PPT 15-65%	26 (68,4%)	3 (37,5%)	2 (50,0%)	2 (66,7%)	
PPT 65-85%	10 (26,3%)	4 (50,0%)	2 (50,0%)	1 (33,3%)	
PPT >85%	0 (0%)	1 (12,5%)	0	0 (0%)	
GIMC medio	0,86 [0,25]	0,81 [0,40]	0,86 [0,09]	0,85 [.]	0,696
GIMC > 0,9 mm	16 (42,1%)	3 (37,5%)	1 (25,0%)	1 (33,3%)	0,438
GIMC ≥ percentil 75	27 (71,1%)	5 (62,5%)	3 (75,0%)	1 (33,3%)	0,206
Presencia PC	15 (39,5%)	5 (62,5%)	4 (100%)	3 (100%)	< 0,001
Presencia de PC calcificadas	8 (21,1%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)	3 (100%)	< 0,001

Tabla XXX: Comparación entre las características demográficas, clínicas y ecográficas entre los sujetos según el número de vasos afectados en el subgrupo de EE de buen pronóstico/pronóstico intermedio.

En el análisis multivariado se identificaron como predictores de extensión de EAC la glucemia basal y la presencia de PC.

Variable	B	Sig	Exp(β)	IC 95% para Exp(β)	
				Inferior	Superior
Constante	-4,22	< 0,001	0,02	0,01	0,09
Presencia de PC	1,76	0,005	5,83	1,72	19,75
Glucemia basal	0,02	0,002	1,02	1,01	1,03

Tabla XXXI: Predictores de extensión de EAC significativa en sujetos con EE de buen pronóstico/pronóstico intermedio.

En el subgrupo de 38 pacientes con ecocardiograma de esfuerzo negativo 32 (84,2%) sujetos no tenían EAC, 4 (10,5%) tenían EAC de 1 vaso y 2 (5,3%) tenían 2 vasos. Debido al escaso número de sujetos con enfermedad coronaria multivaso en este subgrupo no se realizó análisis multivariado. En el análisis univariado no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros del GIMC y la extensión de EAC con OR = 0,99 (IC al 95% 0,01 -99,9; p = 0,990) para el GIMC, OR = 0,92 (IC al 95% 0,22 -3,85; p = 0,909) en el caso de GIMC mayor o igual al percentil 75 y OR = 2,50 (IC al 95% 0,31 -20,32; p = 0,391) en el caso de GIMC mayor de 0,9 mm. En el caso de la presencia de PC existe una tendencia entre la presencia de las mismas y la extensión de EAC con un OR = 7,78 (IC 95% 0,96 -63,22; p = 0,055) pero no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de PC calcificadas y la extensión de EAC, OR = 1,25 (IC al 95% 0,25 -6,19; p = 0,785).

De los 15 pacientes con isquemia localizada 6 (40,0%) no tenían EAC significativa, 4 (26,7%) tenían EAC significativa de 1 vaso, 2 (13,3%) tenían EAC significativa de 2 vasos y 3 (20,0%) tenían EAC de 3 vasos. En el análisis univariado tanto la presencia de PC (OR = 5,00; IC al 95% 1,14 -21,86; p = 0,033) como la presencia de PC calcificadas (OR = 5,33; IC al 95% 1,53 -18,56; p = 0,009) se asociaron a EAC más extensa. Ninguno de los parámetros relacionados con el GIMC se

5 RESULTADOS

asoció con mayor número de arterias coronarias afectadas con OR = 0,97 (IC al 95% 0,05-20,15; p = 0,950) en el caso de GIMC, OR = 0,61 (IC al 95% 0,23-1,61; p = 0,320) en el caso de GIMC mayor o igual al percentil 75 y OR = 0,63 (IC al 95% 0,22-1,77; p = 0,377) para el GIMC mayor de 0,9 mm. En la siguiente tabla se resumen las características ecográficas de los sujetos según el número de vasos.

AUSENCIA DE ISQUEMIA/ISQUEMIA LOCALIZADA (n = 53)					
Número de vasos	0 (n=38)	1 (n=8)	2 (n=4)	3 (n=3)	Significación (p)
GIMC (mm)	0,86 [0,27]	0,81 [0,40]	0,86 [0,09]	0,85 [.]	0,696
GIMC > 0.9 mm	16 (42,1%)	3 (37,5%)	1 (25,0%)	1 (33,3%)	0,438
GIM ≥ percentil 75	27 (71,1%)	5 (62,5%)	3 (75,0%)	1 (33,3%)	0,206
Presencia PC	15 (39,5%)	5 (62,5%)	4 (100%)	3 (100%)	< 0,001
Presencia PC calificadas	8 (21,1%)	1 (12,5%)	3 (75,0%)	3 (100%)	< 0,001
AUSENCIA DE ISQUEMIA EN EE (n = 38)					
Número de vasos	0 (n=32)	1 (n=4)	2 (n=2)	3 (n=0)	Significación (p)
GIMC (mm)	0,84 [0,25]	0,81 [0,33]	0,90 [.]	.	0,990
GIMC > 0.9 mm	13 (40,6%)	1 (25,0%)	1 (50,0%)	.	0,909
GIM ≥ percentil 75	23 (71,9%)	3 (75,0%)	2 (100%)	.	0,391
Presencia PC	13 (40,6%)	3 (75,0%)	2 (100%)	.	0,055
Presencia PC calificadas	7 (21,9%)	0 (0%)	1 (50,0%)	.	0,785
ISQUEMIA LOCALIZADA EN EE (n = 15)					
Número de vasos	0 (n=6)	1 (n=4)	2 (n=2)	3 (n=3)	Significación (p)
GIMC (mm)	0,95 [0,40]	0,85 [0,77]	0,83 [.]	0,85 [.]	0,950
GIMC > 0.9 mm	3 (50,0%)	2 (50,0%)	0 (0%)	1 (33,3%)	0,377
GIM ≥ percentil 75	4 (66,7%)	2 (50,0%)	1 (50,0%)	1 (33,0%)	0,320
Presencia PC	2 (33,3%)	2 (50,0%)	2 (100%)	3 (100%)	0,033
Presencia PC calificadas	1 (16,7%)	1 (75,0%)	2 (100%)	3 (100%)	0,009

Tabla XXXII: Parámetros carotídeos en el subgrupo de EE de buen pronóstico, EE de pronóstico intermedio y la combinación de ambos y su relación con la extensión de EAC.

5.5. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

5.5.1. Características angiográficas, revascularización y tratamiento al alta de los sujetos

De los 390 sujetos, 295 (75,6%) tenían EAC significativa con 115 (29,5%) pacientes con EAC de 1 vaso, 89 (22,8%) enfermedad de 2 vasos y 91 (23,4%) enfermedad coronaria de 3 vasos. De los sujetos con EAC significativa 165 (55,9% de los pacientes

con EAC y 42,3% del total) fueron tratados con ICP, de ellos 4 (2,4%) fueron tratados con angioplastia con balón, 78 (47,3%) con stent convencional y 83 (50,3%) con stent farmacoactivo; y a 31 individuos (18,7% de los pacientes con EAC y 10,5% del total) se les practicó una revascularización quirúrgica. Se realizó revascularización completa en 104 sujetos (26,7% de la población global y 35,3% de los pacientes con enfermedad coronaria).

Respecto al tratamiento recibido postcateterismo cardiaco 161 pacientes (41,3%), recibieron IECAS, 102 (26,2%) ARA II, 315 (80,8%) fueron tratados con betabloqueantes, 89 (22,8%) con antagonistas del calcio, 132 (33,8%) con nitratos, 349 (89,5%) recibieron estatinas, 22 (5,6%) con ezetimibe, 79 (20,3%) antidiabéticos orales, 35 (9,0%) insulina, 351 (90,0%) recibían antiagregación, 335 (85,9%) ácido acetil salicílico y 29 (7,4%) anticoagulación oral.

5.5.2. Análisis de factores predictores de eventos cardiovasculares en la población global (sin eventos en relación a vaso tratado)

El seguimiento medio de los 390 pacientes fue de 6,0 (2,9) años. Durante el mismo hubo 2 pérdidas de seguimiento (0,5%). Se registraron 60 fallecimientos; de ellos 28 (46,7%) fueron de etiología no cardiovascular (fundamentalmente neoplasias), 17 (28,3%) por causa desconocida o muerte súbita cardiaca, 5 (8,3%) por SCA, 5 (8,3%) por insuficiencia cardiaca, 3 (5,0%) fallecieron por arritmias y 2 (3,3%) fallecieron a consecuencia de ACV isquémico.

El diagnóstico de IAM se realizó según la tercera definición universal²⁶⁰, 42 individuos (10,8%) fueron diagnosticados de IAM, de ellos 16 (38,1%) estaban en relación con el vaso previamente tratado. Entre las complicaciones cerebrales 12 (3,1%) sujetos presentaron ACV según la definición de la Asociación Americana del corazón y la Asociación Americana del ACV²⁶⁵.

5 RESULTADOS

De los 390 sujetos iniciales, 52 (13,4%) presentaron un evento cardiovascular (definido como presencia de SCA sin relación al vaso anteriormente tratado, ACV o muerte por SCA sin relación al vaso previamente tratado, ACV, muerte de causa desconocida o súbita cardíaca) con una media de eventos anual de 2,1% al año. La supervivencia libre de eventos al año era de 96,4% (1,0%), a los 2 años de 95,5% (1,1%), a los 5 años 88,7% (1,7%), a los 10 años de 81,4% (2,8%).

El siguiente gráfico muestra la supervivencia según el método de Kaplan Meier:

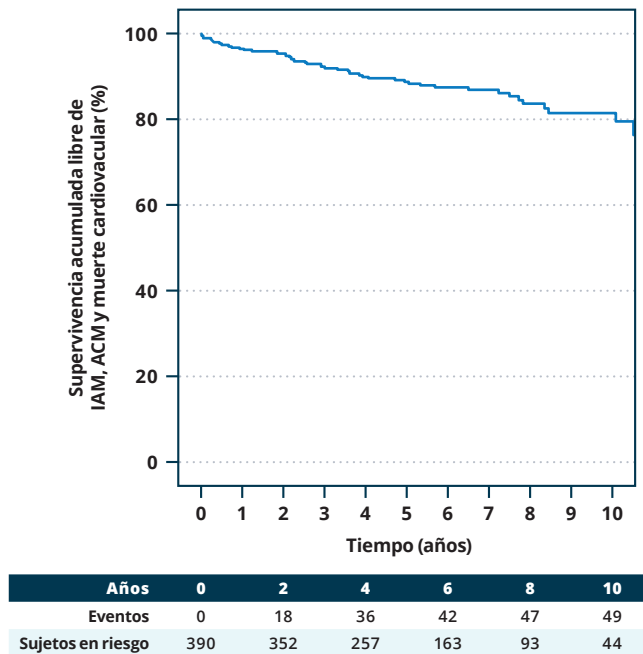


Figura 9: Supervivencia acumulada libre de IAM, ACV y muerte cardiovascular.

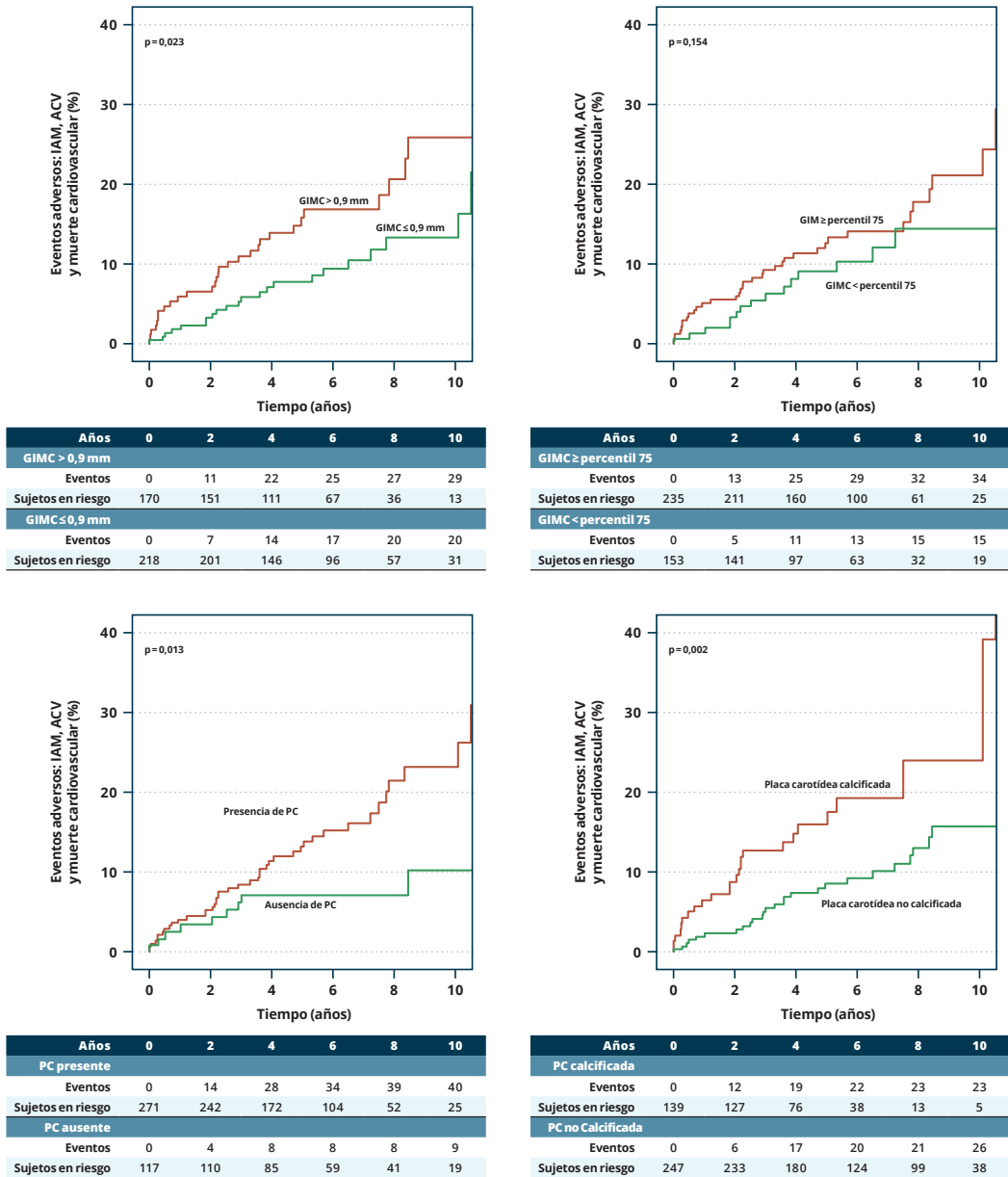


Figura 10: Incidencia acumulada de eventos adversos cardiovasculares según las características de la ecografía carotídea.

La tasa de eventos adversos cardiacos y cerebrales fue mayor en el grupo de CIMC mayor a 0,9 mm con una media anual de 2,7% en el grupo de CIMC mayor a 0,9 mm frente a 1,7% en el grupo de CIMC menor o igual a 0,9 mm. La incidencia

5 RESULTADOS

acumulada de eventos fue de 1,9%; 7,8%, 13,3% frente a 5,9%, 15,8% y 25,9% ($p = 0,023$) a 1, 5 y 10 años respectivamente. El GIMC mayor o igual al percentil 75 no fue predictor de eventos adversos con un incidencia media anual de 1,8% en el grupo con GIMC menor al percentil 75 frente a 2,8% en el grupo de GIMC mayor o igual al percentil 75 con una incidencia acumulada de eventos adversos cardiovasculares de 1,3%, 9,1% y 14,4% a 1,5 y 10 años frente a 5,2%, 12,7% y 21,1% ($p = 0,154$). La presencia de PC sí fue predictor de eventos adversos cardiacos y cerebrales con una incidencia media anual de 0,8% y una incidencia acumulada a 1, 5 y 10 años de 2,6%, 7,1% y 10,2% en el grupo de ausencia de PC frente a una incidencia de anual de 2,8% y una incidencia acumulada de 4,1%, 13,2% y 23,2% en los sujetos con PC ($p = 0,013$). Finalmente, la PC calcificada también fue predictor de eventos adversos cardiovasculares con una incidencia media anual de 2,0% en el grupo sin PC frente a 3,1% en el grupo de PC con una incidencia acumulada de eventos cardiovasculares a 1, 5 y 10 años de 2,0%, 8,6% y 15,8% en el grupo de ausencia de placa calcificada y de 6,6%, 16,1% y 24,1% en el grupo con PC calcificada ($p = 0,002$).

En el análisis univariado se establecieron como factores predictores de evento cardiovascular los siguientes parámetros:

	HR	IC al 95 %	Significación (p)
Edad	1,03	1,00-1,06	0,040
Sexo masculino	1,35	0,68-2,69	0,397
HTA	1,11	0,63-1,94	0,719
DM	2,32	1,35-4,01	0,002
Dislipemia	0,89	0,51-1,56	0,694
Hábito tabáquico	1,87	1,06-3,28	0,030
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz	0,48	0,15-1,53	0,212
IMC	0,95	0,88-1,03	0,192
Cardiopatía isquémica previa	1,35	0,78-2,35	0,290
Enfermedad cardiovascular previa	1,73	0,95-3,16	0,072
ACV, AIT o enfermedad arterial periférica	2,04	1,07-3,89	0,031
FA previa	0,62	0,19-1,98	0,417
Glucemia basal	1,01	0,99-1,01	0,119
Hemoglobina glicada	1,09	0,82-1,46	0,559
Colesterol total	0,99	0,99-1,00	0,078
Triglicéridos	1,00	0,99-1,00	0,759
cLDL	0,99	0,99-1,00	0,109
cHDL	0,99	0,97-1,02	0,601
TFG	0,98	0,96-0,99	0,002
FEVI basal	0,96	0,93-0,99	0,041
Presencia de insuficiencia mitral	1,49	0,83-2,67	0,186
Presencia de estenosis aórtica	3,29	1,39-7,75	0,007
Presencia de insuficiencia aórtica	1,43	0,81-2,54	0,217
Presencia de insuficiencia tricuspídea	1,49	0,83-2,65	0,180
METs realizados	0,90	0,81-0,99	0,046
Presencia de EAC significativa	3,42	1,36-8,60	0,009
Número de vasos afectados	1,43	1,11-1,84	0,006
Revascularización incompleta/no revascularización	2,62	1,46-4,70	0,001
Tratamiento con IECAS al alta	1,67	0,97-2,89	0,065
Tratamiento ARAII al alta	0,92	0,47-1,81	0,812
Tratamiento antagonistas receptor aldosterona al alta	1,96	0,48-8,07	0,350
Tratamiento betabloqueantes al alta	1,85	0,83-4,10	0,132
Tratamiento con antagonistas del calcio al alta	0,98	0,51-1,92	0,961
Tratamiento con nitratos al alta	1,73	1,00-2,99	0,049
Tratamiento con ivabradina al alta	1,51	0,21-11,00	0,687
Tratamiento con estatinas al alta	0,87	0,39-1,93	0,870
Tratamiento con fibratos al alta	2,78	0,87-8,96	0,086
Tratamiento ezetimibe al alta	1,61	0,58-4,47	0,363
Tratamiento con insulina al alta	2,97	1,53-5,79	0,001
Tratamiento con antidiabéticos orales al alta	1,42	0,74-2,72	0,289
Tratamiento con ácido acetil salicílico al alta	1,66	0,66-4,19	0,280
Tratamiento con otros antiagregantes	1,94	1,08-3,51	0,028
Tratamiento con anticoagulantes	0,55	0,13-2,27	0,410
GIMC medio	3,70	0,99-13,83	0,052
GIMC > 0,9 mm	1,87	1,08-3,25	0,025
GIMC ≥ percentil 75	1,54	0,85-2,81	0,157
Presencia PC	2,41	1,17-4,95	0,016
Presencia PC calificadas	2,40	1,37-4,21	0,002

Tabla XXXIII: Análisis univariado de eventos adversos cardiovasculares.

5 RESULTADOS

En el análisis multivariable se identificaron como predictores de eventos cardiovasculares el hábito tabáquico, la presencia de estenosis aórtica de cualquier grado, la TFG, revascularización incompleta o no revascularización, tratamiento con insulina (pacientes probablemente con DM evolucionada) y presencia de PC.

	HR	IC al 95%	Significación (p)
Hábito tabáquico	2,51	1,36-4,62	0,003
TFG	0,98	0,97-0,99	0,043
Presencia de estenosis aórtica	2,99	1,24-7,22	0,015
Revascularización incompleta/no revascularización	1,97	1,06-3,67	0,033
Tratamiento con nitratos al alta	1,734	0,95-3,18	0,075
Tratamiento con insulina al alta	2,63	1,30-5,31	0,007
Presencia de PC	2,36	1,02-5,44	0,044

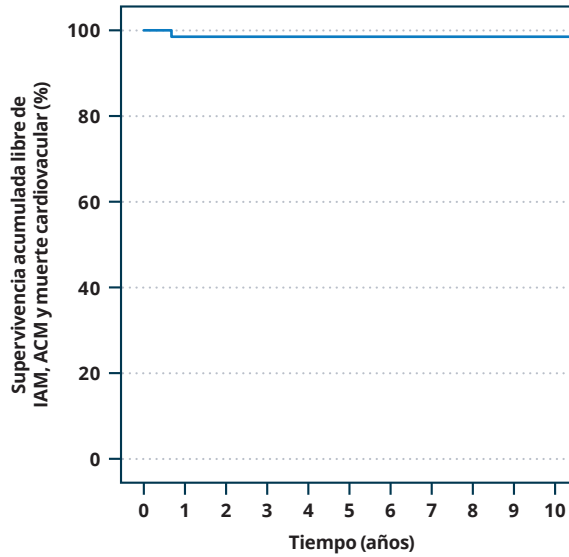
Tabla XXXIV: Predictores de eventos adversos cardiovasculares en análisis multivariado.

En el subgrupo de los 67 sujetos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y coronarias sin lesiones significativas el tiempo medio de seguimiento fue de 6,3 años (2,8). Durante el mismo se registraron 8 fallecimientos. De ellos 5 (7,5%) fueron de etiología no cardiovascular (fundamentalmente neoplasias), 2 (3,0%) por insuficiencia cardíaca y 1 por ACV isquémico (1,5%). No se registraron fallecimientos por causa desconocida, por SCA ni por arritmias.

No se registraron IAM. Entre las complicaciones cerebrales 1 sujeto (1,5%) presentó ACV.

De los 67 sujetos iniciales, 1 (1,5%) presentó un evento cardiovascular mayor (definido como presencia de IAM, ACV o muerte por IAM, ACV o muerte súbita cardíaca). La supervivencia al año, 2, 5 y 10 años fue de 98,4% (1,5%).

El siguiente gráfico muestra la supervivencia según el método de Kaplan Meier:



Años	0	2	4	6	8	10
Eventos	0	1	1	1	1	1
Sujetos en riesgo	67	65	51	35	23	9

Figura 11: Supervivencia libre de IAM, ACV y muerte cardiovascular en sujetos sin EAC.

Debido a la baja incidencia de eventos no se pudo analizar la presencia predictores de eventos predictores en este subgrupo de pacientes.

Discusión

6

En el presente estudio se evaluó la utilidad de la ecografía carotídea para establecer tanto la presencia como la extensión de EAC en una cohorte de 156 pacientes sin enfermedad vascular previa sometidos a EE, ecografía carotídea y coronariografía. En este sentido nuestro trabajo es el primero que muestra la utilidad de la ecografía carotídea combinada con una prueba de detección de isquemia no invasiva para establecer extensión coronaria. También se valoró la utilidad pronóstica de la ecografía carotídea en la población global de 390 sujetos sometidos a coronariografía con el seguimiento más largo publicado hasta la fecha.

6.1. ASOCIACIÓN ENTRE PARÁMETROS CAROTÍDEOS Y ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA EN SUJETOS SIN ENFERMEDAD VASCULAR PREVIA SOMETIDOS A ECOCARDIOGRAMA DE ESFUERZO

En el análisis univariado los sujetos con EAC significativa presentaban edad media mayor ($p = 0,045$), cifras de glucemia basal ($p = 0,003$) y PPT ($p < 0,001$) más elevadas, mayor riesgo cardiovascular según el SCORE ($p < 0,001$) y mayor porcentaje de individuos de sexo masculino ($p = 0,011$), con DM ($p = 0,006$), hábito tabáquico ($p = 0,023$), EE positivo ($p < 0,001$) y mayor prevalencia de enfermedad carotídea definida como presencia de placas ($p < 0,001$). En el análisis multivariado se identificaron como predictores de EAC la existencia de EE positivo (OR = 2,35; IC al 95% 4,38-25,20; $p < 0,001$), la PPT mayor del 65% de EAC (OR = 1,31; IC 95% 1,57-8,79; $p = 0,003$) la presencia de PC (OR = 1,08; IC al 95% 1,25 a 6,93; $p = 0,013$) y la glucemia basal en ayunas (OR = 1,02; IC al 95% 1,00-1,02; $p = 0,031$) con el hábito tabáquico en el límite de la significación (OR = 2,31; IC al 95% 0,98-5,46; $p = 0,057$). De los parámetros carotídeos analizados (GIMC, GIMC mayor de 0,9 mm, GIMC mayor o igual al percentil 75, presencia PC y calcificación PC) únicamente la PC fue predictor de EAC significativa.

Los estudios publicados hasta la fecha focalizados en la relación entre la enfermedad carotídea y la presencia de EAC significativa pueden clasificarse según el parámetro carotídeo analizado (fundamentalmente GIMC, PC o una combinación

de ambos) y según el método utilizado para la valoración de EAC (pruebas de estrés asociada o no a coronariografía o técnicas para evaluar la anatomía coronaria de forma invasiva o no invasiva). Existen pocos estudios en los que se combine la ecografía carotídea, una prueba de estrés no invasiva y una angiografía.

Los resultados de nuestra investigación concuerdan con los del estudio Nowak *et al.*¹⁶⁰ que no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el GIMC pero sí en la prevalencia de PC y PC bilateral entre sujetos con y sin EAC significativa previamente sometidos a ergometría mediante cicloergómetro y posterior coronariografía. Desde el punto de vista metodológico el criterio de selección de nuestro trabajo fue diferente; sujetos sin antecedentes de enfermedad vascular sometidos a EE, ecografía carotídea y posterior coronariografía; mientras que Nowak *et al.* se centraron en que el ECG fuera interpretable para la prueba de esfuerzo. Como consecuencia, ninguno de nuestros pacientes presentaban IAM frente a un 38,0% de su población. En nuestro estudio se empleó el EE (mucho más sensible e igual de específica que la ergometría) para la detección de EAC^{1,2,63,64,67,68} y se adoptó la definición de PC de los consensos de Manhein publicados posteriormente al estudio de Nowak⁹³⁻⁹⁵, sin embargo no consideramos la presencia o no de PC bilateral. Existió coincidencia en el segmento carotídeo analizado (carótida común) y en la definición de EAC significativa detectada por angiografía. En lo que respecta a las características basales ya hemos mencionado la ausencia de sujetos con antecedentes de enfermedad vascular en nuestra población presentando una distribución diferente de los FRCV (59,6% frente a 31,5% de hipertensos, 26,3% *versus* 14,7% de diabéticos y 43,6% comparado con un 65,2% de fumadores), no obstante la distribución respecto al sexo (65,4% frente a 67,9% de varones) y dislipemia (58,3% comparado con 55,4%) era bastante similar. Sorprendentemente, a pesar de mayor prevalencia de FRCV en nuestro estudio, el porcentaje de sujetos afectados de EAC significativa era inferior al de Nowak *et al.* (57,1% frente a 79,9%), probablemente por la inclusión de individuos con antecedentes de EAC.

A pesar de las diferencias en las características basales de los sujetos incluidos en ambos estudios, nuestros hallazgos coinciden con los resultados de Akosah *et al.* que encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la enfermedad carotídea y EAC significativa en individuos con sospecha de cardiopatía isquémica sometidos a ecografía carotídea y coronariografía¹⁶³. En nuestro caso, todos los sujetos fueron sometidos a prueba de detección de isquemia frente a un 68,6% de los pacientes de Akosah *et al.*, presentando un VPP muy bajo (36,0% en su grupo frente a 78,5% en el nuestro). Ambos estudios coincidieron en el segmento carotídeo analizado, no obstante en nuestra investigación se consideró la PC y el GIMC como parámetros separados mientras que Akosah *et al.* definieron enfermedad carotídea como una combinación de presencia de PC o GIMC mayor o igual a 1 mm; también encontramos divergencias en la definición de PC que en nuestro caso sigue los consensos de Mannheim⁹³⁻⁹⁵ en contraposición con Akosah *et al.* (áreas focales de distinta densidad a nivel de la íntima carotídea que protruyen focalmente en el lumen) que no utilizó la definición de las recomendaciones vigentes en el momento de la publicación del trabajo⁹³. Al igual que con el estudio de Nowak *et al.*¹⁶⁰ coincidimos en el umbral de consideración de EAC significativa y en el empleo del método visual. Como ya hemos mencionado, existen diferencias entre las características demográficas y la distribución de los FRCV incluyéndose en nuestro estudio sujetos mayores ($66,1 \pm 10,4$ años frente a $53,0 \pm 8,0$ años los varones y $47,0 \pm 6,0$ años las mujeres) con menor porcentaje de mujeres (34,6% frente a 58,0%), mayor porcentaje de pacientes con dolor torácico típico (55,0% *versus* 22,0%) y un perfil lipídico menos favorable con valores más elevados de CT ($189,2 \pm 44,7$ mg/dL frente a $195,0 \pm 37,0$ mg/dL) y cLDL ($114,4 \pm 38,5$ mg/dL *versus* $122,0 \pm 30,0$ mg/dL) así como niveles más bajos de triglicéridos ($159,1$ mg/dL $\pm 94,1$ comparado con $147,0 \pm 76,0$ mg/dL) y cHDL ($44,1 \pm 11,7$ mg/dL *versus* $51,0 \pm 14,0$ mg/dL). El porcentaje de sujetos de riesgo cardiovascular bajo o moderado era menor en nuestra población, aunque hemos de tener en cuenta que se calcularon empleando distintas funciones de riesgo (39,7% utilizando el SCORE, por

6 DISCUSIÓN

ser la función de riesgo validada para la población europea, frente a 75,1 % en el trabajo de Akosah *et al.* medida por el score de Framingham). Las divergencias en las características basales podrían explicar el mayor porcentaje de individuos con enfermedad carotídea (con un 60,9 % frente a 45,8 % de PC y 30,5 % de PC calcificada frente a 15,4 % en la población de Akosah *et al.*) y la mayor prevalencia de EAC significativa en nuestro grupo (57,1 % frente a 30,5 %), si bien el porcentaje de sujetos con EAC multivaso fue discretamente mayor en el estudio de Akosah *et al.* (51,7 % *versus* 59,7 %).

Al igual que Kanwar *et al.* ¹⁶⁵ también identificamos la PPT de EAC, la existencia de enfermedad carotídea y la presencia de una prueba de detección de isquemia positiva como predictores de EAC significativa, sin embargo en nuestro trabajo no objetivamos relación alguna con la HTA y sí con la glucemia basal. El criterio de selección de sujetos fue similar en ambos trabajos (excluyéndose pacientes con antecedentes de EAC conocida, aunque en nuestro estudio también se excluyeron sujetos con arteriopatía periférica) pero variaba tanto la prueba no invasiva como el método de estrés empleado (21 pacientes test con adenosina, 28 ecografía de ejercicio/SPECT de perfusión con cinta móvil y un paciente ecocardiografía de estrés con dobutamina mientras que en nuestro caso todos los pacientes fueron sometidos a EE) y solamente un 16,0 % de las pruebas realizadas en nuestro estudio fueron no concluyentes frente a un 64,0 % en el de Kanwar *et al.* Otro rasgo diferencial en la metodología es el empleo de distintos consensos en la definición de PC (en nuestro trabajo se utilizó el consenso de Mannheim ⁹³⁻⁹⁵ mientras que Kanwar *et al.* siguieron la definición de PC del estudio ARIC ⁴⁸, valorando tanto la existencia de calcificación como la composición de la PC en la carótida común, bifurcación y carótida interna bilateral). Las características basales de los pacientes diferían, así todos nuestros pacientes eran caucásicos frente al 28,0 % de Kanwar *et al.*, un 65,4 % eran varones comparado con un 54,0 % de su población y presentaban menor porcentaje de fumadores (43,6 % *versus* 52,0 %), hipertensos

(59,6% frente a 70,0%), diabéticos (26,3% *versus* 32,0%) y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz (14,1% comparado con 24,0%) con prevalencia similar de dislipémicos (58,3% comparado con 58,0%). Respecto a la PPT el 96,2% de los individuos de nuestro estudio presentaban una PPT intermedia (78,0% en el grupo de Kanwar *et al.*) y el porcentaje de sujetos con EAC era similar en ambos trabajos (57,1% *versus* 54,0% en el estudio de Kanwar *et al.*). En lo referente a los parámetros carotídeos encontramos valores menores de GIMC en los individuos ($0,88 \pm 0,21$ mm frente a $1,31 \pm 0,4$ mm en caso de EAC significativa y $0,89 \pm 0,18$ mm frente a $0,95 \pm 0,3$ mm en caso de ausencia de EAC), porcentajes menores de PC (60,9% en toda la población con 74,2% en el subgrupo de EAC comparado con 76,0% y 95,7% en el trabajo de Kanwar *et al.*) y calcificación de las mismas (30,1% frente a 38,0%) con porcentajes menores de individuos con GIMC mayor o igual percentil 75 (62,8% frente a 58,0%). Sin embargo, a diferencia de Kanwar *et al.*, no encontramos en el análisis univariado relación entre el GIMC mayor o igual al percentil 75 y EAC (58,4% en sujetos con EAC *versus* 68,7% en pacientes sin EAC; $p = 0,461$ en nuestro trabajo comparado con 73,9% frente a 44,4%; $p = 0,047$) y no analizamos la composición de la PC en la que también se encontraron diferencias significativas en el análisis univariado (56,5% de PC ecogénica o de superficie irregular en el grupo con EAC frente a 18,5% en el caso de ausencia de EAC; $p = 0,01$), coincidiendo con nosotros en la falta de asociación significativa en el caso de PC calcificada ($p \approx 0,08$ en ambos estudios).

Los resultados obtenidos en el análisis multivariado de sujetos sometidos a EE y ecografía carotídea y posterior coronariografía, exceptuando la glucemia basal, son semejantes a los descritos por Ahmadvazir *et al.*¹⁶⁶. Nuestros criterios de selección fueron menos estrictos; excluyéndose en su estudio pacientes con antecedentes de EAC, individuos menores de 35 años y mayores de 85 años, sujetos con alteraciones segmentarias de la contractilidad (que llegan a representar el 13,6% de nuestros pacientes) y con valvulopatía significativa o miocardiopatía hipertrófica;

6 DISCUSIÓN

lo que condiciona diferencias en las características basales de ambas poblaciones. Al igual que en nuestro trabajo, el 100% de los participantes fueron sometidos a ecocardiograma de estrés, sin embargo el ejercicio fue la modalidad empleada en un 61,6% (frente al 100% en nuestra investigación) y el 11,3% de los pacientes presentaban prueba no invasiva positiva, con VPP mucho menor en el caso del estudio de Ahmadvazir *et al.* (78,5% en nuestro estudio frente a 56,1%). No existían diferencias respecto al protocolo de medición carotídeo, la definición de PC o EAC significativa aunque en nuestro trabajo empleamos dos modelos diferentes de ecógrafos (el utilizado a partir de 2005 es igual al equipo descrito por Ahmadvazir *et al.* en su estudio). Todos nuestros individuos fueron sometidos a coronariografía frente a un 14,0% en su investigación, lo que constituye una limitación importante de su trabajo, con un 47,0% de sujetos con EAC significativa frente a un 57,1% en nuestro trabajo. Las características basales de nuestra población difieren de la suya en la raza (100% frente a 35,0% de pacientes caucásicos), edad ($66,1 \pm 10,4$ años *versus* $59,0 \pm 11,0$ años) y la distribución de los FRCV con un 59,6% de hipertensos (comparado con 54,5%), 43,6% de fumadores (frente 12,0%) y un 14,1% de sujetos con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz (*versus* 34,2%), no obstante la prevalencia de dislipémicos (aproximadamente un 58%) y diabéticos (aproximadamente un 25%) fue similar. El porcentaje de sujetos con riesgo bajo o moderado según el SCORE fue menor que el obtenido por Ahmadvazir *et al.* con el score de riesgo de Framingham (39,7% frente a 93,6%) probablemente debido a la diferencia en el criterio de selección de los participantes y a la distribución de los FRCV, mientras que el porcentaje de individuos con PPT intermedia fue claramente superior en nuestro estudio (96,2% frente 73,8%). El porcentaje de pacientes con PC fue similar (60,9% *versus* 58,7%) con un menor porcentaje de sujetos con GMC mayor o igual al percentil 75 respecto a nuestro estudio (62,8% frente a 38,6%). Respecto a los predictores de EAC significativa existió coincidencia en el grado de asociación del ecocardiograma de estrés (OR aproximado 10) y la PC (OR aproximado de 3), pero la capacidad de predicción de la PPT fue mucho mayor en

nuestro trabajo (probablemente por la definición de PPT como probabilidad mayor del 65%, variable categórica binaria, y no continua como en su caso) y finalmente, en nuestra investigación la glucemia basal presentaba un OR de 1,02 mientras que Ahmadvazir *et al.* no incluyeron este parámetro en el análisis multivariado.

Al igual que en estudios previos realizados con angografía no invasiva por TC, también encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de PC y EAC^{171, 173-175} con resultados discordantes en cuanto a la utilidad del GIMC^{170-172, 174-176}. En las investigaciones realizadas en sujetos sometidos a coronariografía invasiva, se describe una asociación consistente y estadísticamente significativa entre PC o estenosis carotídea y EAC significativa^{189, 193-195, 198} con resultados discrepantes al analizar la asociación entre GIMC y EAC^{177, 182, 184, 185, 196, 200, 206, 210, 221, 222}. La alta variabilidad de la asociación entre los distintos estudios, incluso con correlaciones negativas (rango entre -0,04 y 0,51) puede deberse a la heterogeneidad en cuanto al protocolo de medición carotídea (localización, número de territorios analizados, tipo de medición, inclusión o no de PC en la medición...) y/o a la variabilidad en el desarrollo de la aterosclerosis en los distintos territorios^{119, 200}. Los estudios anatomopatológicos indican que el GIMC representa fundamentalmente hipertrofia de la media o engrosamiento de la capa de células musculares lisas, estando asociado de manera constante en estudio epidemiológicos con HTA y edad y de forma más variable con otros FRCV como sexo masculino, DM, dislipemia y hábito tabáquico^{48, 109-111} mientras que la presencia de PC probablemente representa un estadio más avanzado de aterosclerosis debido a inflamación, disfunción endotelial, estrés oxidativo y crecimiento de las células musculares lisas^{93-95, 156} y presenta una asociación más consistente con FRCV clásicos^{47, 118, 124}. Es por esta razón por la que la PC, a pesar de la ausencia de homogeneidad en la definición de la misma en los distintos estudios, es mejor predictor de presencia de EAC y eventos que el GIMC¹⁵⁶. Esta teoría podría explicar por qué

en nuestro estudio la presencia de PC, no del GMC, predice tanto la presencia como la extensión de EAC significativa.

Es importante destacar que no encontramos asociación estadísticamente significativa entre FRCV que tradicionalmente están relacionados con la presencia y extensión de EAC como la DM, HTA, hipercolesterolemia, hábito tabáquico, incluso niveles sanguíneos elevados de colesterol^{1,2,22}. Este hecho podría explicarse por el poder estadístico insuficiente o por el efecto del tratamiento, en este sentido 42 sujetos (47,2%) con EAC significativa estaban a tratamiento con estatinas en el momento de la solicitud del EE frente a 26 (38,8%) de los pacientes sin EAC mientras que 56 (62,9%) de los sujetos con EAC estaban a tratamiento con fármacos antihipertensivos frente a 35 (52,2%) de los pacientes sin EAC significativa. La glucemia basal en ayunas, no la DM, se asoció con presencia de EAC significativa y con EAC más extensa en sujetos con EE de buen pronóstico o pronóstico intermedio; una posible explicación es que fisiopatológicamente el desarrollo de la enfermedad macrovascular se inicia con la resistencia a la insulina, antes del diagnóstico de DM⁴⁴. Tampoco se objetivó asociación entre el SCORE de alto riesgo o muy alto riesgo y la presencia de EAC significativa, probablemente por el efecto de los tratamientos y porque el SCORE de riesgo está diseñado y validado para determinar el riesgo de un evento aterosclerótico fatal a 10 años²².

6.2. MEJORÍA DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DEL ECOCARDIOGRAMA DE ESFUERZO MEDIANTE LA ECOGRAFÍA CAROTÍDEA

En nuestro trabajo el EE aislado tiene una sensibilidad superior (92,4%) con una especificidad llamativamente menor (61,5%) a la reflejada en la literatura^{1,2,67,68} y un AUC de 0,77. Las causas de esta baja especificidad puede deberse a la no exclusión de individuos con miocardiopatía hipertrófica u otras patologías como miocarditis (no recogidas en las características basales de los pacientes), valvulopatías (con un 14,7% de valvulopatía moderada en nuestro estudio) y en la

interpretación errónea de trastornos segmentarios de la contractilidad en sujetos con trastornos de la conducción ventricular como el bloqueo de rama izquierda (19,9% de ECG no interpretables en nuestra población) o con trastornos basales de la contractilidad (13,6% en nuestro estudio); aún así es superior a los resultados obtenidos por Akosah *et al.*¹⁶³ con un 35,4% de especificidad, Ahmadvazir *et al.*¹⁶⁶ con una especificidad del 34,1% y en el que se excluyeron pacientes con trastornos segmentarios de la contractilidad, miocardiopatía hipertrófica y valvulopatías significativas y Kanwar *et al.*¹⁶⁵ con un 64,0% de pruebas dudosas. Si bien la presencia de una baja especificidad refleja un mayor número de falsos positivos y llevaría a instauración de tratamiento y a un aumento de pruebas invasivas y no invasivas para confirmar la presencia de EAC significativa^{1, 2}, en el caso de la cardiopatía isquémica parece preferible a una baja sensibilidad puesto que ésta podría llevar a considerar como sanos a sujetos enfermos pudiendo presentar mayor incidencia de eventos adversos al no ser tratados de forma adecuada.

A pesar de la asociación estadísticamente significativa entre la presencia de PC y EAC, la adición del resultado de la misma a la prueba de estrés no invasiva no mejoró el AUC ($p = 0,525$), los valores predictivos y la eficiencia debido al solapamiento de los IC. Estos hallazgos pueden explicarse por potencia estadística insuficiente; no obstante es importante mencionar el marcado, aunque estadísticamente no significativo, incremento en el VPN (95,0%), especialmente en el grupo de probabilidad de EAC significativa moderada (81,4% en EE aislado frente a 94,8% en el grupo de EE y placa) y alta (58,8% frente a 85,6%). Estos resultados son consistentes con los estudios previamente publicados por Akosah *et al.*¹⁶³, con un VPN en caso de un test no invasivo y una ecografía carotídea normal del 87,5%, Kanwar *et al.*¹⁶⁵ en el que la presencia de un test no invasivo negativo o dudoso y ausencia de PC tenía un VPN del 100% y Ahmadvazir *et al.*¹⁶⁶ con VPN en caso de test no invasivo negativo y ecografía carotídea normal del 80,0%; no obstante ni los IC de los valores predictivos ni el AUC no están representados en ninguno de los

estudios y, dado que el número de sujetos incluidos es menor o ligeramente superior a nuestra población, es posible que en ellos también exista solapamiento de los IC. En este sentido consideramos nuestro trabajo como generador de hipótesis y es probable que un incremento de la muestra pueda corroborar la misma. Aunque no se analizó de forma específica la morfología de PC no encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la placa calcificada y la presencia de la EAC ($p = 0,079$); este hecho, que coincide con el estudio de Kanwar *et al.*, puede deberse también a la baja potencia estadística.

6.3. RECLASIFICACIÓN DE SUJETOS SEGÚN PARÁMETROS CAROTÍDEOS

La presencia de PC reclasificó a alto riesgo al 45,2 % de los individuos de riesgo bajo o moderado, al 33,3 % de los pacientes con SCORE bajo o moderado y EE negativo y al 32,4 % de sujetos con coronariografía sin lesiones. Estos hallazgos están en la misma línea que el trabajo de Ahmadvazir *et al.*¹⁶⁶ en el que la presencia de enfermedad carotídea, definida como GIMC mayor o igual percentil 75 o presencia de PC, reclasificaba a un mayor riesgo cardiovascular a un 41,0 % de los sujetos con ecocardiografía negativa (34,0 % de los pacientes con prueba de estrés negativa sin DM ni tratamiento de prevención primaria) y que el estudio de Akosah *et al.*, no obstante el porcentaje de sujetos reclasificados a alto riesgo a raíz del hallazgo de enfermedad carotídea fue mayor que en nuestra población y en la de Ahmadvazir *et al.* (57,0 % de los sujetos con bajo riesgo según el Framingham score y el 54,4 % de los individuos de bajo riesgo con coronarias sin lesiones)¹⁶³. Nuestros resultados no son del todo comparables a los estudios anteriormente descritos debido a la utilización de distintas funciones de riesgo y, aunque existen validaciones del score de Framingham en nuestro país²⁸, se utilizó el SCORE adaptado a países de bajo riesgo por ser la función de riesgo más extendida y la recomendada en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología del año 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica²².

6.4. ASOCIACIÓN ENTRE PARÁMETROS CAROTÍDEOS Y EXTENSIÓN DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA EN SUJETOS SIN ENFERMEDAD VASCULAR PREVIA SOMETIDOS A ECOCARDIOGRAMA DE ESFUERZO

Respecto a la extensión de la enfermedad arterial coronaria en sujetos sometidos a EE los predictores de extensión de EAC en el grupo de pacientes sin enfermedad vascular previa fueron muy similares a los obtenidos para la presencia de EAC. En el análisis univariado los individuos con EAC más extensa eran de mayor edad ($p = 0,047$), predominantemente de sexo masculino ($p = 0,010$) con mayor porcentaje de DM (0,039), hábito tabáquico ($p = 0,015$), cifras más elevadas de glucemia basal (0,021), SCORE de riesgo más elevado ($p = 0,033$), mayor PPT de EAC ($p = 0,003$), mayor porcentaje de EE de mal pronóstico ($p < 0,001$) y mayor prevalencia de enfermedad carotídea definida como presencia de PC ($p < 0,001$). En el análisis multivariado se identificaron como predictores de EAC la PPT mayor del 65 % de EAC (OR = 1,49; IC al 95 % 1,06-2,10; $p = 0,023$), la presencia de PC (OR = 1,75; IC al 95 % 1,20-2,55; $p = 0,004$) la existencia de EE de mal pronóstico (OR = 2,42; IC al 95 % 1,69-3,49; $p < 0,001$). Por último, en el subgrupo de sujetos con EE de buen pronóstico o pronóstico intermedio se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la DM ($p = 0,011$), la glucemia basal ($p = 0,041$), el riesgo SCORE ($p < 0,001$), la PPT de EAC ($p < 0,001$), la presencia de PC ($p < 0,001$) y la presencia de calcificación de las mismas ($p < 0,001$), mientras que en análisis multivariado persistieron la presencia de PC (OR = 5,83; IC al 95 % 1,72-19,75; $p = 0,005$) y la glucemia basal (OR = 1,02; IC al 95 % 1,01 - 1,03; $p = 0,002$). Al igual que en el caso de la presencia de EAC significativa, el GIMC no fue predictor de extensión de aterosclerosis coronaria.

Existen tres estudios que han valorado la extensión de EAC combinando pruebas de estrés no invasivas y ecografía carotídea. El trabajo previamente mencionado de Nowak *et al.*¹⁶⁰ que, al igual que en nuestro estudio, muestra una asociación significativa entre número de arterias coronarias afectadas y presencia de PC.

6 DISCUSIÓN

El estudio de Karaçalıoğlu *et al.*¹⁶⁸, al igual que nuestra investigación, no encontró relación entre presencia y extensión de la EAC según un score de perfusión medida por SPECT y el GIMC. Nuestro trabajo difiere del suyo en los criterios de selección de pacientes empleados pues no incluimos individuos con antecedentes de enfermedad vascular. En segundo lugar, en nuestro caso se realizó coronariografía mientras que Karaçalıoğlu *et al.* únicamente compararon los parámetros carotídeos con la presencia y extensión de defectos de perfusión por SPECT. Por otra parte, aunque el segmento carotídeo analizado coincidía la medición del grosor intimal en nuestro caso fue realizada con métodos semiautomáticos mientras que en el estudio de Karaçalıoğlu *et al.* fue manual. Respecto a las características basales de la muestra de pacientes, el porcentaje de varones fue similar (65,4% frente a 59,8%) pero la edad media ($66,1 \pm 10,4$ años frente a $54,0 \pm 14,0$ años) y los valores de GIMC ($0,88 \pm 0,19$ mm frente a $0,69 \pm 0,17$ mm) eran mayores en nuestro trabajo. Por último, Djaberi *et al.*¹⁶⁹, a diferencia de Karaçalıoğlu y de nuestro estudio, objetivó una relación entre el GIMC medido en la arteria carótida común bilateral y la extensión del defecto de perfusión cuantificado por SPECT en sujetos asintomáticos con DM tipo 2. Tanto los criterios de selección como la no utilización de métodos de visualización de las arterias coronarias y la no valoración de la PC fueron rasgos diferenciales con nuestra investigación. La edad media de los sujetos incluidos en nuestro trabajo fue mayor ($66,1 \pm 10,4$ años frente a $54,0 \pm 11,0$ años) y, en contra de nuestro estudio en el que un 26,3% eran diabéticos, todos los sujetos del estudio de Djaberi *et al.* presentaban DM por lo que es probable que presenten también mayor prevalencia de otros FRCV (no se aportaba información específica acerca de los mismos).

En lo referente a los sujetos sometidos a ecografía carotídea y angiografía invasiva o no invasiva, al igual que en los estudios que evalúan presencia de EAC, existe gran heterogeneidad respecto a la medición del GIMC, definición de PC y definición de variables objetivo.

Entre las investigaciones publicadas con angiografía por TC destacamos el estudio de Cohen *et al.*¹⁷¹ que demostraron un aumento estadísticamente significativo en el GIMC medio y máximo, así como un aumento significativo en el porcentaje de PC conforme aumentaba el número de vasos afectados con aterosclerosis ($p < 0,001$ en el análisis univariado) en 150 sujetos sometidos a TC coronaria por sospecha de EAC. Al igual que en nuestro caso no se utilizaron scores de extensión de EAC, únicamente el número de vasos afectados; no obstante y a diferencia de nuestro estudio la variable objetivo fue presencia de aterosclerosis coronaria independientemente que esta fuese significativa o no. El protocolo utilizado para la valoración carotídea fue similar en ambos estudios⁹⁶, pero el segmento analizado (carótida común en nuestro caso y carótida común, bifurcación y carótida interna en el suyo) y la definición de PC (consenso de Mannheim⁹³⁻⁹⁵ frente a definición del estudio ARIC¹²² por parte de Cohen *et al.*) difería. Respecto a las características basales, ambos estudios presentaban un amplio porcentaje de sujetos de sexo masculino (65,4% en nuestro trabajo frente a 70,0%), y en su mayor parte de raza caucásica (100% frente 98,6% en el estudio de Cohen *et al.*). Sin embargo la edad media de nuestra población era mayor, presentaban mayor prevalencia de FRCV y ninguno tenía enfermedad vascular previa frente un pequeño porcentaje de individuos con arteriopatía periférica (0,7%) y EAC conocida (10,0%) en su trabajo. En la misma línea que Akosah *et al.*¹⁶³, Ahmadvazir *et al.*¹⁶⁶ y nuestros resultados un porcentaje elevado de los sujetos del estudio de Cohen *et al.* con score de riesgo de Framingham intermedio (68,6%) eran clasificados a alto riesgo cardiovascular debido a la presencia de PC. En lo referente a EAC el porcentaje de sujetos sin estenosis coronaria significativa y sin aterosclerosis era similar en ambas investigaciones (42,9% en nuestro caso frente a 46,7%). Los predictores de EAC en nuestro trabajo difirieron con los de aterosclerosis coronaria del estudio de Cohen *et al.* (edad y sexo masculino) exceptuando la presencia de PC y el OR de ésta fue bastante similar (OR = 2,95 en nuestro trabajo *versus* OR = 2,81); también coincidimos en la ausencia de relación entre el GIMC y la presencia de EAC y en la relación en el análisis univariado entre PC y número de

vasos afectados ($p < 0,001$) pero no en la relación significativa entre GIMC y número de vasos ($p < 0,001$). Para concluir, y en consonancia tanto con hallazgos previos^{163, 165, 166} como con nuestros resultados, la ausencia de PC tenía un VPN elevado aunque muy alejado del obtenido en nuestra población (71,0% frente a 95,0% en nuestro caso) y en los estudios anteriormente descritos^{163, 165, 166}.

A diferencia de nuestros hallazgos, Guaricci *et al.*¹⁷² encontraron una asociación significativa entre el GIMC y el número de vasos con EAC y scores de extensión coronaria como el *segment involvement score* y el score de Gensini en sujetos con dolor torácico sometidos a TC coronario. Existen diferencias desde el punto de vista metodológico en el criterio de selección de pacientes puesto que en nuestro caso solamente se excluyeron sujetos con enfermedad vascular previa y en el estudio de Guaricci *et al.* los criterios fueron más restrictivos (excluyéndose pacientes con antecedentes de EAC, DM y TFG por debajo de 60ml/min/m² además de otras contraindicaciones inherentes a la técnica como arritmias, alergia a contraste o incapacidad para contener la respiración); además todos nuestros sujetos fueron sometidos a una prueba de estratificación no invasiva previa a la coronariografía, dato no aportado en el caso de Guaricci *et al.* Coincidíamos con ellos en el segmento arterial para la medición del GIMC (carótida común) pero en nuestro trabajo se determinaron parámetros adicionales al GIMC y no utilizamos scores de extensión de EAC para valorar la coronariografía. A pesar de emplear dos técnicas distintas para la valoración coronaria el criterio para considerar EAC significativa fue el mismo. La edad media de los sujetos de nuestro estudio era mayor ($66,1 \pm 10,4$ años frente a $61,0 \pm 10,0$ años) así como las cifras de varones (65,4% *versus* 57,8%) e hipertensos (59,6% comparado con 39,7%) con menor porcentaje de dislipemia (58,3% frente a 67,2%) y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz (14,1% *versus* 32,8%). En consonancia con sus características basales la mayoría de nuestros sujetos tenían PPT de EAC intermedia (96,2% frente a 81,7%). Sin embargo, el porcentaje de sujetos con EAC significativa

y EAC multivaso fue mayor en nuestro caso (57,1% *versus* 35,3% y 51,7% *versus* 41,6% respectivamente), probablemente por la inclusión en nuestro trabajo de sujetos diabéticos y con insuficiencia renal, mientras que el GIMC medio fue menor ($0,88 \pm 0,19$ mm comparado con $1,0 \pm 0,2$ mm). Un artículo posterior del mismo grupo coincidía con nuestros resultados al demostrar que la PC se asociaba a EAC significativa multivaso, definida como estenosis mayor o igual 50%, en 134 sujetos de riesgo intermedio asintomáticos sometidos a TC coronario (OR = 2,96; IC al 95% 1,24-7,09; $p = 0,015$)¹⁷³. De nuevo existen diferencias metodológicas en los criterios de selección entre nuestro estudio y el suyo puesto que nosotros incluimos sujetos con sospecha de EAC y sin enfermedad vascular previa mientras que Guaricci *et al.* incluía sujetos asintomáticos sin antecedentes de EAC ni contraindicaciones para la realización de TC y no realizaron prueba diagnóstica de provocación de isquemia. Coincidíamos tanto en el protocolo de medición carotídea como en la definición de PC y en la definición de EAC significativa, no obstante nosotros consideramos características de la PC como la calcificación y definimos la extensión de EAC como número de vasos frente a la definición de Guaricci *et al.* de EAC multivaso de manera binaria (dos o más arterias afectadas). La población analizada en nuestro estudio era mayor ($66,1 \pm 10,4$ años frente a $61,0 \pm 9,0$ años), con un menor porcentaje de mujeres (34,6 frente a 47,8%), prevalencia de HTA (59,6 *versus* 80,6%) y dislipemia (58,3 comparado con 68,7%) pero mayor porcentaje de fumadores (43,6 frente a 20,1%) y prácticamente el mismo porcentaje de diabéticos DM (26,3 *versus* 25,4%). Tanto la proporción de sujetos con PC como la de sujetos con EAC significativa y afectación de dos o más coronarias era mayor que la evidenciada por Guaricci *et al.*, probablemente debido a la distinta distribución de FRCV con 60,9% de individuos con PC frente a un 53,0%, un 57,1% de EAC significativa comparado con 37,3% y un 51,7% de EAC multivaso *versus* 36,0%.

En los estudios más destacados en los que se relaciona la angiografía coronaria invasiva y GIMC se objetivan relaciones débiles entre la extensión de la EAC y el

grosor carotídeo. Así, considerando la definición de extensión de EAC de nuestro estudio (número de vasos con estenosis mayor o igual del 50%) la publicación con mayor correlación es la de Geroulakos *et al.*¹⁷⁹ ($r = 0,44$; $p < 0,0001$). Metodológicamente existen diferencias en cuanto al criterio de selección (sujetos sin enfermedad vascular en nuestro estudio sometidos a coronariografía tras un EE y una ecografía carotídea frente a varones sometidos a coronariografía de forma consecutiva presentando SCA, enfermedad valvular e incluso un 31% antecedentes de arteriopatía periférica o ACV), en el protocolo de medición de la carótida puesto que en la fecha de la publicación aún no existían los consensos de ecografía carotídea utilizados en nuestro trabajo⁹³⁻⁹⁶ y en nuestro caso se tuvo en cuenta la presencia de PC y otros parámetros además del GIMC. Sí coincidía el segmento carotídeo analizado (carótida común) y la valoración angiográfica de presencia y extensión de EAC significativa pero no el método estadístico utilizado (en nuestro estudio utilizamos la regresión de Poisson o la regresión binomial negativa que parece una herramienta más adecuada que la regresión lineal en distribuciones que toman valores naturales y con predominio de valores 0 o próximos a 0 como el número de vasos). Las características basales de los sujetos reflejan las diferencias en los criterios de selección con prácticamente el la mitad de sujetos fumadores en nuestro estudio (43,6% frente a 80,0%), mayor porcentaje de HTA (59,6% *versus* 36,0%) y DM (26,3% frente a 10,0%) así como la ausencia de sujetos con enfermedad vascular comparado con un 31,0% en el estudio de Geroulakos *et al.*. El GIMC fue menor en nuestra población ($0,88 \pm 0,19$ frente a $0,91 \pm 0,18$ mm) y el porcentaje de EAC significativa (57,1% *versus* 81,3%) y de EAC multivaso (51,7% comparado con un 65,6%) fue muy inferior al evidenciado en el estudio de Geroulakos *et al.*, probablemente debido a los criterios de selección utilizados que incluían a pacientes con SCA.

Si nos centramos en los estudios publicados que utilizan el score de extensión Adams *et al.*¹⁸¹, a diferencia de nuestros resultados, encontraron una asociación

débil entre el GIMC de la carótida común y extensión de la EAC por el score de Gensini (r GIMC máximo = 0,29, r GIMC medio = 0,28; $p < 0,0001$) y un score de extensión de EAC (r GIMC máximo = 0,23, r GIMC medio = 0,20; $p < 0,0001$). Al igual que nosotros, se excluyeron sujetos con antecedentes de ACV, cirugía carotídea o revascularización, no obstante el 9,1% de los individuos habían sido sometidos a coronariografía tras un IAM y el 26,9% por sospecha de angina inestable. El protocolo de medición carotídea empleado por nuestro grupo era distinto valorándose además del GIMC a nivel de la carótida común la presencia de PC y, como ya se ha mencionado, utilizamos número de vasos con EAC para valorar la afectación coronaria y no scores de extensión. En contraposición con su estudio, nuestros sujetos eran mayores ($66,1 \pm 10,4$ años frente a $60,0 \pm 10,0$ años), presentaban mayor porcentaje de hipertensos (59,6% *versus* 33,7%) y diabéticos (26,3 comparado con 12,9%) y menor porcentaje de fumadores (43,6% frente a 66,0%) y de antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz (14,1% *versus* 28,6%). El GIMC medio fue mayor que el objetivado en el estudio de Adams *et al.* ($0,88 \pm 0,19$ mm frente a $0,83 \pm 0,20$ mm) y nuestra proporción de afectación coronaria (57,1% comparado con 65,0%) y EAC multivaso (51,7% *versus* 59,9%) fue menor, aunque el umbral de EAC significativa era distinto (50% frente a un 70% en el estudio de Adams *et al.*). Amato *et al.*²³⁰ también objetivaron una asociación débil ($r \approx 0,35$; $p < 0,05$) entre el GIMC medido a nivel de la carótida común, bifurcación y carótida interna y el score de Gensini en 48 sujetos sometidos a coronariografía. Una vez más, el criterio de selección de pacientes fue distinto con ausencia de sujetos sin enfermedad vascular en nuestra investigación y con un 79,2% de pacientes sometidos a coronariografía por sospecha de EAC y un 8,3% de antecedentes de arteriopatía periférica o ACV en el caso de Amato *et al.* El protocolo de medición carotídeo fue similar en ambos estudios pero en nuestro caso solo se valoró el grosor intimal a nivel de la carótida común, se determinaron otros parámetros aparte del GIMC y la valoración de las lesiones coronarias se realizó visualmente y no con la angiografía cuantitativa ni la ecografía intravascular como Amato *et al.* Las características basales

6 DISCUSIÓN

difieren respecto a su estudio en la edad ($66,1 \pm 10,4$ años frente a $61,0 \pm 8,0$ años), el porcentaje de mujeres (34,6% frente a 25,0%) así como en la distribución de los FRCV con un 59,6% de hipertensos (50,0% en la población de Amato *et al.*), 58,3% de dislipémicos (comparado con 72,9%), 43,6% de fumadores (frente a un 25,0%), 14,1% de antecedentes de cardiopatía isquémica precoz (*versus* 62,5%) y 26,3% de DM frente a ninguno. A pesar de un aparente peor perfil de riesgo se obtuvieron valores menores de GIMC a nivel de la carótida común en nuestro trabajo ($0,88 \pm 0,19$ mm frente a $1,06 \pm 0,25$ mm). En este estudio la búsqueda de aterosclerosis coronaria con ecografía intravascular mejoró el grado de correlación entre el GIMC y coronario ($r = 0,49-0,55$). Granér *et al.*¹⁹⁷, en oposición a nuestros resultados, objetivaron una correlación débil entre el GIMC el índice de extensión de EAC mediante angiografía cuantitativa coronaria ($r = 0,232$; $p = 0,022$). A diferencia de nuestro estudio se excluyeron sujetos con DM y enfermedad renal pero se incluyeron un 39,8% de individuos con antecedentes de enfermedad cardiovascular. En la valoración carotídea registramos más parámetros que el GIMC (único parámetro valorado por Granér *et al.*) y en la de EAC empleamos el método visual y no la angiografía cuantitativa. Las características basales diferían del estudio de Granér *et al.* en la edad, sexo y distribución de FRCV, probablemente por diferentes criterios de selección. Así nuestra edad media era mayor ($66,1 \pm 10,4$ años comparado con $59,9 \pm 6,9$ años), el 34,6% de los sujetos eran mujeres (*versus* 25,0%) y ninguno de los sujetos valorados tenían enfermedad vascular frente a un 39,8% en su trabajo. El GIMC medio fue inferior en nuestra población ($0,88 \pm 0,19$ mm frente a $1,04 \pm 0,19$ mm) y 57,1% de pacientes presentaban estenosis coronaria mayor o igual al 50% valorada visualmente (*versus* 78,7% por método cuantitativo) con un 51,7% (comparado con un 67,1%) de enfermedad multivaso.

Finalmente, todos los estudios que exploran la relación entre PC y extensión de EAC se centran en la presencia de placa asociada a estenosis carotídea aunque un porcentaje muy importante de sujetos sometidos a coronariografía presentan

antecedentes de enfermedad vascular, IAM o revascularización previa por lo que no son totalmente comparables con nuestro trabajo. En consonancia con nuestro estudio, Kallikazaros *et al.*¹⁸⁹ objetivaron un aumento de la proporción de sujetos con enfermedad carotídea, definida como aterosclerosis con estenosis mayor o igual al 50%, conforme aumentaba el número de vasos con estenosis mayor del 50%. Nuestro criterio de exclusión fue más laxo que en este trabajo, excluyéndose además de los sujetos con antecedentes de EAC, ACV o IAM aquellos con miocardiopatías, enfermedades sistémicas o valvulopatías. En el protocolo de medición de la aterosclerosis carotídea solo registramos la presencia de PC de forma binaria, a diferencia de Kallikazaros *et al.* que definieron tanto la presencia o no de PC como el porcentaje de estenosis que causaba en la carótida. La valoración de la estenosis coronaria fue realizada visualmente en nuestro caso y mediante angiografía cuantitativa en el suyo considerándose significativa en caso de estenosis mayores al 50% (mayor o igual al 50% en nuestro trabajo). Los individuos analizados en nuestro estudio tenían una edad media mayor que nuestra población ($66,1 \pm 10,4$ años frente a $58,0 \pm 9,0$ años) y presentaban porcentajes similares de dislipemia (58,3% *versus* 53,8%), DM (26,3% comparado con 24,8%) y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz (14,1% frente a 14,2%) con mayor número de mujeres (34,6% *versus* 28,9%) e hipertensos (59,6% comparado con 35,5%). Un 39,1% de nuestra población no presentaban aterosclerosis carotídea frente a un 27,1% en su caso. La presencia de EAC significativa también fue menor en nuestro trabajo con un 57,1% frente a 88,0% de EAC significativa y un 51,7% frente a 87,3% de EAC multivaso. La principal limitación del estudio es la selección de la población, se trata de sujetos remitidos de forma consecutiva a coronariografía por alta sospecha de cardiopatía isquémica y es bastante probable que sus hallazgos no puedan extrapolarse ni a la población general ni al conjunto de sujetos con dolor torácico sometidos, de acuerdo con las guías vigentes de cardiopatía isquémica estable, a pruebas de estratificación según la PPT^{1,2}. Tanimoto *et al.*¹⁹³, al igual que nuestro estudio, observaron que la prevalencia de enfermedad

6 DISCUSIÓN

carotídea (definida en su caso como estenosis mayor al 50% o velocidad sistólica pico mayor de 200 cm/s y en el nuestro como PC) aumentaba al aumentar la prevalencia de EAC significativa. De nuevo, existen diferencias en la selección de pacientes (sin enfermedad vascular en nuestro caso y un 23,3% de IAM, 35,9% de revascularización previa y un 8,5% ACV/AIT en su caso). El protocolo de medición carotídeo, la definición de enfermedad y la recogida de otros parámetros como GIMC eran elementos diferenciales de nuestro estudio respecto a Tanimoto *et al.* La estimación de EAC en nuestra investigación se realizó mediante método visual y no mediante angiografía cuantitativa aunque el umbral de estenosis significativa coincidía. La edad media de ambas poblaciones era semejante (66,1 años \pm 10,4 frente a 65,3 \pm 7,7 años) con menor porcentaje de varones (65,4% *versus* 75,3%), menor prevalencia de HTA (59,6% comparado con 65,4%), DM (26,3% frente a 29,1%), dislipemia (58,3% *versus* 70,3%), antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz (14,1% comparado con 23,4%) y mayor porcentaje de fumadores (43,6% frente a 22,2%) en nuestro estudio. La prevalencia de EAC significativa (57,1% frente a 68,5%) y enfermedad multivazo (51,7% frente a 71,3%) fue inferior a la encontrada por Tanimoto *et al.* probablemente por la diferencia en los criterios de selección y los FRCV entre ambos estudios. En la misma línea de nuestros hallazgos, Steinvil *et al.*¹⁹⁴ encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de estenosis carotídea (definida como velocidad sistólica pico mayor de 125 cm/s y signos de aterosclerosis carotídea) y la extensión de EAC ($r = 0,255$; $p < 0,001$) en sujetos sometidos a coronariografía. Los criterios de inclusión eran diferentes entre sí por lo que un 23,7% de los pacientes de Steinvil *et al.* tenían antecedentes de IAM, en un 3,7% el motivo de realización de la misma era IAM y un 3,6% tenían antecedentes de ACV mientras que ninguno de nuestros pacientes presentaba enfermedad coronaria, ACV o arteriopatía periférica. Todos nuestros pacientes tenían prueba de estratificación a diferencia de Steinvil *et al.* en el que solamente 214 sujetos (15,2%) habían sido sometidos a una, siendo todas ellas positivas. El protocolo y la definición de enfermedad carotídea difería entre ambas

investigaciones centrándose únicamente en el estudio de Steinvil *et al.* en la carótida interna bilateral y, a pesar que la evaluación de las lesiones coronarias se realizó visualmente, el porcentaje de estenosis para considerarlas significativas fue de un 50% en nuestro caso y de un 70% en el trabajo de Steinvil *et al.* Respecto al método estadístico para el análisis de la extensión de EAC y la severidad de la EAC empleamos una regresión de Poisson o binomial negativa en detrimento de la utilizada por Steinvil *et al.* (correlación de Spearman) que, como ya hemos mencionado, no parece la herramienta estadística más apropiada en distribuciones de Poisson. Las diferencias entre las características basales con Steinvil *et al.* derivan de la población estudiada con menor prevalencia de FRCV clásicos en nuestro caso, salvo la HTA (59,6% frente a 52,1%) y el hábito tabáquico (43,6% *versus* 30,5%), presentando un 58,3% de dislipémicos (74,0% en su estudio), un 26,3% de diabéticos (38,1% en el grupo de Steinvil *et al.*); además la edad media era muy semejante en ambas poblaciones ($66,1 \pm 10,4$ años comparado con $65,0 \pm 11,0$ años) con una prevalencia de sujetos de género masculino muy elevada en ambos (65,4% frente a 77,2%). El 39,1% de nuestros pacientes presentaban carótidas normales frente al 42,0% en el estudio de Steinvil *et al.* y respecto a la presencia de EAC un 57,1% (frente a un 79,4%) tenía EAC significativa según nuestra definición y un 51,7% (*versus* 76,7%) presentan EAC multivaso. También obtuvimos resultados coincidentes con Imori *et al.* quienes publicaron en 2014¹⁹⁵ un estudio que relacionaba, no solo la presencia de EAC con enfermedad carotídea sino también la presencia de estenosis a otros niveles como a nivel de extremidades inferiores o de las arterias renales en sujetos sometidos a coronariografía. Discrepamos en los criterios de inclusión y, al igual que en los anteriores trabajos, ninguno de nuestros pacientes presentaban antecedentes de enfermedad vascular frente a un 18,8% de antecedentes de IAM y un 6,2% de arteriopatía periférica en el caso de Imori *et al.* Los protocolos de medición carotídea eran diferentes siguiendo en el caso de Imori *et al.* el consenso de Sociedad Americana de Radiología¹⁰¹. En nuestro caso no valoramos la repercusión funcional de la PC, algo que Steinvil *et al.* e Imori *et al.*

6 DISCUSIÓN

sí realizaron. La valoración de la angiografía coronaria, como ya hemos mencionado, fue visual (a diferencia de Imori *et al.* que utilizaron la angiografía cuantitativa) y el límite de estenosis coronaria fue inferior en nuestro estudio (estenosis coronaria mayor o igual al 75% en su trabajo). En contraste con su investigación la edad media de nuestros pacientes era menor ($66,1 \pm 10,4$ años frente a $71,0 \pm 9,0$ años), existía un menor porcentaje de varones (65,4% *versus* 69,6%) y presentaban menor prevalencia de FRCV clásicos con un 59,6% (frente a 68,0%) de hipertensos, un 58,3% (comparado con 63,7%) de dislipémicos, un 26,3% (comparado con un 30,2%) de diabéticos y un 43,6% (respecto a un 47,2%) de fumadores. Al igual que en los estudios anteriores, el porcentaje de sujetos con EAC significativa y multi-vaso también fue menor en nuestro trabajo (57,1% frente a 72,3% y 51,7% comparado con 59,6% respectivamente).

La relación débil entre la patología aterosclerótica a nivel carotídeo y la extensión de la EAC en los estudios publicados hasta la fecha podría deberse tanto a la variabilidad en el desarrollo de la aterosclerosis en los distintos territorios como a la diferencia en los protocolos de estudio carotídeo y coronario^{119,200}. En nuestro trabajo la PC y no el GIMC se asoció con EAC más extensa. Como ya hemos mencionado en anteriores puntos de la discusión la PC podría representar un estadio más avanzando de aterosclerosis que el GIMC^{93-95, 156}. Aunque no encontramos asociación entre la presencia y extensión de EAC significativa y la calcificación de la PC en la población de sujetos sin enfermedad cardiovascular previa sometidos a EE ni el subgrupo con isquemia localizada o ausencia de isquemia en el análisis multivariado, son llamativos los resultados del análisis univariado con un 40% de sujetos con EAC multivaso en el grupo de PC calcificadas frente a un 2,6% en el grupo sin PC calcificada (en ambos $p < 0,001$). Cuando se analizamos los datos según el resultado del EE se objetiva una tendencia en el análisis univariado hacia EAC más extensa en pacientes con EE negativo y presencia de PC ($p = 0,055$) con un 11,1% de pacientes con EAC de 2 vasos en el grupo de EE negativo y PC y un 0%

de sujetos en el grupo de EE negativo y ausencia de PC, sin objetivarse tampoco una asociación estadísticamente significativa entre PC calcificada y EAC multivaso ($p = 0,785$); este hecho podría explicarse por poder estadístico insuficiente necesitando aumentar el tamaño muestral para determinar la utilidad de la ecografía carotídea en este subgrupo. Es necesario poner énfasis en el hecho que no hay pacientes con EE negativo y EAC significativa de 3 vasos, confirmando la utilidad pronóstica del EE. Si nos centramos en el grupo de EE con isquemia localizada, la presencia de PC o PC calcificada se asoció estadísticamente con EAC significativa extensa con un 55,6% de EAC multivaso en el grupo de PC presente frente a un 0% en el grupo sin PC ($p = 0,033$) y un 71,4% de sujetos con EAC multivaso en el grupo de PC calcificada frente a un 0% en el grupo sin PC calcificada ($p = 0,009$). Una posible explicación del hecho que la PC calcificada no se asocie a EAC extensa en la población global, pero si en ciertos subgrupos puede ser, como ya hemos mencionado previamente, la heterogeneidad del desarrollo aterosclerótico en los distintos territorios arteriales^{157-159, 200} o el escaso número de sujetos analizados.

6.5. UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA CAROTÍDEA PARA PREDECIR EVENTOS CARDIOVASCULARES EN SUJETOS SOMETIDOS A CORONARIOGRAFÍA

Analizando los 390 sujetos sometidos a coronariografía se objetivó que la presencia de PC, no el GIMC, se asociaba de manera independiente a eventos adversos cardiacos y cerebrales (HR = 2,36; IC al 95% 1,02 - 5,44; $p = 0,044$).

Al igual que en nuestro estudio en el APSIS¹³⁶ el GIMC fue incapaz de predecir eventos adversos cardiovasculares, pero a diferencia de nuestro trabajo tampoco la presencia de PC ($p = 0,056$), en individuos con sospecha clínica de angina. En nuestro trabajo todos los sujetos fueron sometidos a coronariografía mientras que en el APSIS el diagnóstico de ángor fue clínico. Nuestra definición de placa era diferente (área de GIMC superior al doble del GIMC circundante en el caso del APSIS) así como el protocolo de medición carotídeo. En lo que respecta a los

6 DISCUSIÓN

endpoints la definición del IAM de nuestro estudio fue similar, pero en nuestro caso se especificó si el evento estaba en relación con ICP previa o con progresión aterosclerótica y el seguimiento medio de nuestro estudio fue el doble. Comparado con la población del APSIS, nuestros sujetos eran mayores ($66,0 \pm 10,5$ años frente a $60,0 \pm 7,0$ años), con menor porcentaje de mujeres (24,1 % frente a 32,6%), mayor porcentaje de hipertensos (61,3% comparado con 27,0%) y diabéticos (33,6% *versus* a 8,0%) así como de pacientes con antecedentes de IAM previo (44,6% frente a 14,0%) y arteriopatía periférica (11,3% frente a 4,0%) por lo que el porcentaje de individuos con PC también era mayor (70,0% frente a 36,1 %). La mortalidad cardiovascular fue más del doble en nuestro estudio (7,5% frente a 3,2%) lo cual podría justificarse por el menor seguimiento y el mejor perfil clínico de los sujetos en el APSIS con menos FRCV, antecedentes de IAM o arteriopatía periférica.

Nuestros hallazgos están en consonancia con el estudio de Petersen *et al.*²³⁹ que identificaron la presencia de PC, especialmente la placa heterogénea, como predictor de mortalidad global en sujetos hospitalizados con patología cardiológica. A diferencia de esta publicación, en nuestra investigación el 81,8% tenían EAC actual o antecedentes de la misma frente al 64,0% de los sujetos en su trabajo y tuvimos en cuenta el abordaje terapéutico (invasivo o no invasivo) realizado. Nuestra definición de PC, que cumple los criterios de las nuevas directrices⁹³⁻⁹⁶, fue más completa que la empleada por Petersen *et al.* (protrusión en la pared del vaso hacia la luz superior al 50% del GIMC adyacente), sin embargo no analizamos específicamente las características ecográficas de la PC, salvo la presencia de calcificación que no se asoció con eventos adversos cardiacos y cerebrales. Nuestro *endpoint* incluía eventos cardiovasculares y no únicamente mortalidad total y el tiempo de seguimiento fue mayor (72 meses frente a 34). La edad media y el porcentaje de varones eran similares en ambos trabajos (66 años y 76% respectivamente) pero nuestra población presentó una mayor prevalencia de FRCV clásicos y porcentaje de sujetos con PC (70,0% frente a 67,0%).

La mortalidad global fue igual en ambos estudios (16,8% en nuestro caso frente a un 15,0%).

También existe coincidencia entre nuestros resultados y los de la investigación publicada por Komorovsky *et al.*²⁴¹ quienes identificaron la presencia de PC ecogénica o calcificada como predictor de muerte de etiología cardíaca, IAM no fatal o angina inestable en 337 pacientes con SCA sometidos a coronariografía. Encontramos diferencias en el criterio de selección de pacientes (SCA) y, en la definición de PC (que coincide con la de Petersen *et al.*²³⁹) aunque utilizamos el mismo equipo de ultrasonidos hasta el año 2005. En lo que respecta a los *endpoints* existió coincidencia en las definiciones empleadas de IAM y de muerte súbita cardíaca pero nuestra definición de evento adverso era más completa incluyendo ACV y muerte por ACV mientras que Komorovsky *et al.* solo evaluaron eventos cardíacos, siendo algunos de ellos no mayores (rehospitalización por angina). También existieron diferencias en el seguimiento siendo mayor en nuestro caso (mediana de 2 años en su trabajo). La edad media de nuestros pacientes era mayor ($66,0 \pm 10,5$ años frente a $64,0 \pm 10,0$ años) con menor porcentaje de varones (75,9% *versus* 76,9%), hipertensos (61,3% comparado con 77,7%), fumadores (49,0% frente 70,0%) e IAM (44,6% *versus* 100%) y mayor de diabéticos (33,6 comparado con 18,4%). El porcentaje de sujetos sin EAC significativa era mayor y la definición de la misma no coincidía en ambos estudios (24,4% sujetos sin estenosis mayor o igual al 50% en nuestro trabajo frente a 12,8% sin estenosis coronaria mayor o igual 70%). Un 33,6% de nuestros pacientes se trataron medicamente frente a un 36,5% en su estudio. El porcentaje de eventos fue también diferente (6,4% frente a 4,0% de muerte cardíaca y 6,7% frente a 5,0% de IAM no fatal). Otra característica diferencial es que nosotros tuvimos en cuenta en el análisis de eventos el tratamiento realizado en las lesiones coronarias, el tratamiento médico recibido, si se realizó una revascularización completa y si los eventos estuvieron en relación con reestenosis o trombosis de los stents implantados.

Del mismo modo, encontramos resultados similares a Park *et al.*²⁴³ quienes demostraron una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de PC y muerte cardíaca, eventos adversos mayores y eventos adversos totales mientras que el GIMC solo se asocio con los eventos adversos totales. El criterio de selección eran sujetos con EAC significativa angiográfica definida como estenosis coronaria mayor o igual del 50%, por lo que todos los participantes, a diferencia de nuestro estudio, tenían EAC. En la medición del GIMC ambos estudios se realizaron a nivel de la carótida común utilizando métodos de medición semiautomática, no obstante como en las investigaciones anteriormente mencionadas la definición de placa (estructura focal que protruye al menos 50% en el GIMC adyacente o GIMC mayor de 1,2 mm) fue diferente en nuestro trabajo. Respecto a los objetivos del estudio tanto la definición de IAM como ACV coincidían, pero nosotros (a diferencia de Park *et al.*) no incluimos la reestenosis del stent ni la revascularización de vaso diana como eventos. Nuestro seguimiento medio fue mayor (72,0 meses frente a 50,4 meses). El perfil de riesgo de nuestra población era mayor con sujetos de mayor edad (edad media $66,0 \pm 10,5$ años frente a $59,5 \pm 10,6$ años), con mayor porcentaje de varones (75,9% *versus* 54,5%), diabéticos (33,6% comparado con 23,7%), fumadores (49,0% frente a 30,2%), dislipémicos (62,8% *versus* 4,7%) e IAM previo (44,6% comparado con 6,3%) y este hecho se refleja en el porcentaje de sujetos que presentan PC 70,0% frente a 31,2%. La FEVI basal fue similar en ambos estudios y el porcentaje de sujetos tratados con betabloqueantes (80,8% *versus* 48,7%) y estatinas (89,5% comparado con 53,6%) fue, paradójicamente, mayor en nuestra población a pesar de que todos los sujetos de Park *et al.* tenían EAC. También objetivamos mayor porcentaje de sujetos con revascularización percutánea (42,3% frente a 40,6%) y cirugía de revascularización (10,5% frente a 2,1%) con un porcentaje elevado de pacientes manejados de forma conservadora (33,6% en nuestro estudio frente a un 58,8%). La mortalidad total y cardíaca fue superior en nuestro trabajo (16,8% frente a 1,6% y 6,4% frente a 1,4%) y también lo fue el porcentaje de sujetos que sufrieron IAM (6,7% frente a 1,4%) y ACV (3,1% frente

a 2,0%). Parte de estos hallazgos podrían deberse a un seguimiento más prolongado y a un perfil de riesgo peor de nuestra población con más FRCV, mayor edad y antecedentes de IAM previo. Otro rasgo diferencial entre ambos estudios es la consideración en el análisis multivariado de los diversos objetivos del número de arterias coronarias afectadas y la presencia de revascularización completa.

En contra de nuestros hallazgos, Zielinski *et al.*²⁴² encontraron una asociación estadísticamente significativa entre el GIMC y la mortalidad global y entre el GIMC y un *endpoint* combinado de muerte, ACV e IAM en individuos con EAC (definida como estenosis mayor o igual al 50% en una arteria epicárdica) e HTA. El criterio de inclusión de pacientes hace que todos ellos sean hipertensos y con EAC significativa frente a un 61,3% de HTA y un 75,6% de sujetos con EAC en nuestra población. Respecto a la ecografía carotídea nuestro estudio valora no solo el GIMC a nivel de la carótida común sino también la PC. El objetivo principal de ambos estudios fue la mortalidad cardiovascular y, mientras que la definición de IAM coincidía con la empleada por Zielinski *et al.*, se siguieron criterios diferentes de diagnóstico para el ACV. La media de seguimiento de nuestra población fue superior (6,0 años frente a 3,7 años). Nuestros sujetos eran mayores ($66,0 \pm 10,5$ frente a $57,2 \pm 9,4$ años), el porcentaje de varones era mayor (75,9% *versus* 71,4%) y con menor prevalencia de HTA (61,3% respecto a 100%) y mayor de DM (33,6% comparado con 14,8%) o hábito tabáquico (49,0% *versus* 24,9%) y similar de IAM previo (44,6% frente a 46,1%). Respecto a los niveles de colesterol los sujetos de nuestro estudio presentaban niveles más bajos de CT ($175,9 \pm 44,5$ mg/dL frente a $191,0 \pm 38,0$ mg/dL), cLDL ($104,7 \pm 36,2$ mg/dL *versus* $114,0 \pm 34,0$ mg/dL), triglicéridos ($152,9 \pm 106,9$ mg/dL comparado con $162,0 \pm 84,0$ mg/dL) y cHDL colesterol ($41,6 \pm 11,0$ mg/dL frente a $45,0 \pm 11,0$ mg/dL). Si nos centramos en el tratamiento el porcentaje de pacientes medicados con ácido acetil salicílico fue similar (86%) con mayor porcentaje de estatinas (89,5 frente a 56,6%) y otros antiagregantes (56,7% frente a 26,9%) y menor de IECAS (41,3% *versus* 77,1%), calcioantagonistas (22,8% comparado con 55,2%) y betabloqueantes (80,8% frente a 84,2%). La mortalidad

6 DISCUSIÓN

global fue mayor en nuestro caso (16,8% frente a 5,2%) lo que probablemente esté en relación con el tiempo de seguimiento, la presencia de más varones, diabéticos y fumadores. En el análisis estadístico ambos estudios tuvieron en cuenta el número de vasos afectados y la FEVI basal pero, a diferencia de Zielinski *et al.*, nuestro estudio también valoró la influencia del abordaje terapéutico realizado y de la revascularización completa.

En contraste con nuestro estudio, Sirimarco *et al.*²⁴⁰ identificaron la presencia de aterosclerosis carotídea (definida como presencia de PC, estenosis carotídea mayor del 70% o antecedentes de revascularización carotídea), no únicamente la presencia de PC, como predictor de muerte cardiovascular, IAM u hospitalización por patología coronaria en 23 364 pacientes de 45 años o más con más de 2 FRCV, arteriopatía periférica, EAC o enfermedad cerebrovascular y en el subgrupo de 12 982 pacientes con EAC. En nuestro estudio el 82,8% tenían antecedentes de EAC frente al 55,6% en el estudio de Sirimarco *et al.*. Nuestra definición de PC era diferente a la de su estudio (área diferenciada con GIMC que excede el doble que el GIMC colindante), nuestro seguimiento fue mayor (6,0 frente a 4,0 años) y el *endpoint*, aunque similar al de Sirimarco *et al.*, no incluía eventos como la hospitalización por causa coronaria y realizábamos distinción entre evento por progresión de EAC o secundario a trombosis o reestenosis de ICP. En lo que concierne a las características basales del estudio el porcentaje de sujetos de sexo masculino era mayor en nuestra población (75,9% frente a 64,4%) y en general presentaban menor prevalencia de FRCV como HTA (61,3% *versus* 82,4%), DM (33,6% comparado con 41,6%) y dislipemia (62,8% frente a 71,8%) y recibían más antiagregantes (90,0% *versus* 80,1%), estatinas (89,5% comparado con 69,3%), beta-bloqueantes (80,8% frente a 47,1%) y prácticamente similar de IECAS (en torno a un 40%) y ARA II (22% aproximadamente). La presencia de PC era superior a la proporción de sujetos con aterosclerosis carotídea en nuestra población (70,0% frente a 45,9%) algo bastante llamativo teniendo en cuenta que la definición de Sirimarko *et al.* abarca a más sujetos que la nuestra y que los individuos tenían mayor prevalencia

de FRCV. Se registró un mayor porcentaje de muerte de causa cardiovascular (7,0% frente a 3,1%) en nuestro estudio aunque podría deberse a un tiempo de seguimiento mayor. En contraposición a nuestro trabajo Sirimarco *et al.* no tuvieron en cuenta para el análisis estadístico ni el tratamiento que realizaba el paciente ni otros importantes factores pronósticos previamente descritos como la FEVI^{1, 2, 69} o la revascularización completa^{2, 266}.

Finalmente, y a diferencia con nuestro trabajo, Steinvil *et al.*²⁴⁴ identificaron la presencia de aterosclerosis carotídea definida como estenosis luminal mayor del 50% como predictor de mortalidad por todas las causas, IAM, ACV y revascularización coronaria por cualquier causa en pacientes sin EAC significativa pero no en los sujetos con EAC que habían sido sometidos a coronariografía. Nuestra definición de EAC significativa, estenosis mayor o igual del 50%, fue diferente de la de Steinvil *et al.* (estenosis mayor del 70%). El protocolo y la definición de enfermedad carotídea también diferían. En la evaluación de los eventos no tuvimos en cuenta la necesidad de revascularización pero sí si los eventos se debían a progresión de EAC o a problemas relacionados con procedimientos previos. El tiempo de seguimiento fue mayor (6,0 frente a 4,0 años). Respecto a las características basales nuestros sujetos tenían una edad media similar a la de los pacientes de Steinvil *et al.* con EAC pero con menor porcentaje de varones (75,9% frente a 82,6%), diabéticos (33,6% *versus* 39,9%) y dislipémicos (62,8% comparado con 76,5%) y mayor porcentaje de hipertensos (61,3% frente a 52,7%) y fumadores (49,0% *versus* 31,3%), antecedentes de IAM previo (44,6% comparado con 28,3%) pero similares porcentajes de ACV previo (3,6 frente a 3,8%). A pesar de no tener el mismo criterios de medida se registró un 42,0% de sujetos con ausencia de aterosclerosis carotídea comparado con un 30,0% con ausencia de PC en nuestro trabajo. La mortalidad global de la población analizada fue menor que la nuestra (11,1% frente a 16,8%) con porcentaje similar de IAM (6,5% frente a 6,7% en nuestra población) y menor de ACV (5,1% frente a 3,1% en nuestro caso). Al igual que los estudios previamente mencionados

6 DISCUSIÓN

no se indicó ni se tuvo en cuenta en el análisis estadístico el abordaje de las lesiones (tratamiento médico, percutáneo o quirúrgico), las medicaciones administradas o si la revascularización fue completa o no. Para finalizar tampoco se tuvo en cuenta otros factores pronósticos importantes en la cardiopatía isquémica como la fracción de FEVI^{1,2,69}.

Como ya hemos mencionado previamente, la presencia de PC parece representar un estadio más avanzado de aterosclerosis que el GIMC^{93-95, 156} y por dicho motivo la presencia de PC podría identificar a sujetos con aterosclerosis más difusa y con mayor progresión de la misma a pesar de medidas de prevención secundaria.

Además de la PC, se identificaron como predictores de eventos adversos cardiovasculares el hábito tabáquico (HR = 2,51; IC al 95 % 1,36-4,62; p = 0,003), el filtrado glomerular renal (HR = 0,98; IC al 95 % 0,97-0,99; p = 0,043), la presencia de estenosis aórtica (HR = 2,99; IC al 95 % 1,24-7,21; p = 0,014), la revascularización incompleta/no revascularización (HR = 1,97; IC al 95 % 1,06-3,67; p = 0,033), y el tratamiento con insulina (HR = 2,63; IC al 95 % 1,30-5,31; p = 0,006). El tratamiento con insulina como predictor de eventos podría ser debido a que identifica un subgrupo de individuos con DM más evolucionada con lesión de órgano diana o con memoria metabólica⁴²⁻⁴⁴. Tampoco es sorprendente el hallazgo de la presencia de estenosis aórtica como predictor de eventos cardiovasculares puesto que tanto la mencionada valvulopatía como la aterosclerosis coronaria comparten mecanismos fisiopatológicos²⁶⁷, además otros estudios han arrojado resultados similares²⁶⁸. Del mismo modo diversos estudios han correlacionado la presencia de enfermedad renal crónica^{22, 45}, hábito tabáquico^{22, 269, 270} y la revascularización incompleta con eventos adversos cardiovasculares^{2, 266}. A pesar de que la FEVI basal es uno de los indicadores pronósticos más

potentes en la cardiopatía isquémica^{1,2,69}, no encontramos asociación significativa en nuestro estudio. La razón puede ser porque solo 34 (8,7%) sujetos tenían FEVI en rango medio y solamente 8 (2,1%) tenían FEVI reducida. Finalmente, es importante destacar que los pacientes sin EAC ni enfermedad cardiovascular previa tienen un pronóstico excelente.

6.6. IMPLICACIONES CLÍNICAS

La ecografía carotídea es una prueba no invasiva, relativamente barata, que consume poco tiempo y puede realizarse inmediatamente después de la EE utilizando el mismo equipo aportando, según nuestros hallazgos, información adicional importante.

De acuerdo a las recomendaciones de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable, el primer paso en caso de sospecha de cardiopatía isquémica es la determinación de la PPT de EAC y posteriormente someter al paciente a una prueba no invasiva con fines diagnósticos o pronósticos^{1,2}. Ambas coinciden en la afirmación que la existencia de antecedentes de enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular aumenta la probabilidad de presentar EAC^{1,2}. Si bien la presencia de PC es la tercera en orden en el análisis multivariado por detrás del EE y la PPT, ésta incrementa en casi 3 veces la probabilidad de tener EAC, por lo que podría ser especialmente útil en caso de PPT intermedia, en donde el diagnóstico de cardiopatía isquémica debe ser confirmado, o en caso de un EE dudoso.

Como ya hemos mencionado, la presencia de PC no mejoró la capacidad del EE para detectar EAC sin embargo, se obtuvo un marcado VPN en ausencia de PC con un EE negativo. Por el momento no consideramos a la ecografía carotídea como un método que mejore el AUC de una prueba no invasiva, pero datos

6 DISCUSIÓN

coincidentes con otros estudios^{163, 165, 166} nos lleva a pensar que un incremento de la muestra podría corroborar nuestra hipótesis. Por otro lado, algún estudio previamente publicado incidía en la utilidad de la ecografía carotídea para seleccionar pacientes que no requieren angiografía coronaria previa a la intervención valvular basándose en su alto VPN¹⁸⁴, en la población con sospecha de angina sometidos a EE la estrategia de utilizar la ecografía carotídea como método para seleccionar pacientes que no precisarían la prueba no invasiva y eventual coronariografía no parece acertada, ya que el 25,8% de los sujetos con EAC no tenían PC y el 43,3% de los pacientes sin EAC tienen PC en la ecografía carotídea, además la mayor parte de nuestros pacientes estaban sintomáticos con un 95,5% de individuos con clínica de dolor torácico.

Al igual que en el estudio de Ahmadvazir *et al.*¹⁶⁶ y en la misma línea que el estudio de Akosah *et al.*¹⁶³ y Cohen *et al.*¹⁷¹, la presencia de PC reclasifica a muy alto riesgo cardiovascular a casi un tercio de los sujetos a pesar de un EE negativo o una coronariografía sin lesiones. Este hallazgo es especialmente relevante puesto que los sujetos con PC pueden beneficiarse de objetivos terapéuticos más agresivos²² y, a pesar que la guía de la Sociedad Europea de Cardiología sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica publicada en el año 2016 establece la detección de placa aterosclerótica por imagen carotídea como modificador del riesgo en la evaluación del riesgo cardiovascular como recomendación IIb nivel de evidencia B y la medición del GIMC para la evaluación del riesgo cardiovascular como no indicado (indicación III, nivel de evidencia A)²², a raíz de los estudios previamente mencionados^{47, 98, 102, 106, 116, 125, 127, 134, 141, 145, 149, 150, 156}, podría ser modificado a una recomendación de clase Ila y IIb respectivamente.

Respecto a la extensión de la EAC, la asociación de la PC con mayor número de arterias coronarias enfermas en sujetos con EE negativo o con isquemia localizada

es un hallazgo muy destacable. Tanto las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable recomiendan inicialmente manejo médico óptimo considerando la realización de coronariografía teniendo en cuenta determinados factores clínicos, ecocardiográficos o derivados de las pruebas de estratificación no invasivas^{1,2}. En este sentido, la guía de la Asociación Americana del Corazón¹ considera la presencia de arteriopatía periférica como un factor pronóstico importante de eventos adversos mientras que la guía de la Sociedad Europea de Cardiología la considera como un factor importante a tener en cuenta². Por tanto, la presencia de PC también podría considerarse como tal e incorporarse a los algoritmos que establecen un mayor beneficio del manejo invasivo en sujetos con angina de esfuerzo con prueba de estratificación de pronóstico intermedio o buen pronóstico.

Finalmente, los hallazgos sobre la presencia de PC y su asociación con eventos cardiovasculares adversos están en consonancia con lo descrito anteriormente en la guía de EAC estable de la Asociación Americana del Corazón¹. La presencia de PC parece representar un estadio más avanzado de aterosclerosis^{93-95, 156} y por dicho motivo podría identificar a sujetos con aterosclerosis más difusa y con mayor progresión de la misma a pesar de tratamientos invasivos y medidas de prevención secundaria. Estos individuos podrían beneficiarse de objetivos de prevención secundaria más agresivos que aquellos con angina estable y ausencia de PC.

6.7. LIMITACIONES

Existen una serie de limitaciones que debemos tener en cuenta en la interpretación de los resultados.

En primer lugar se trata de un estudio unicéntrico retrospectivo con baja tasa de reclutamiento y por lo tanto está sesgado por la utilización de distintos equipos. Una posible solución sería realizar un estudio multicéntrico.

6 DISCUSIÓN

En segundo lugar, no todos los sujetos con EE y ecografía carotídea han sido posteriormente sometidos a coronariografía. Como consecuencia, hay pocos sujetos con EE negativo (24,4%) o con EE negativo o con isquemia localizada (34,0%), que en el caso de extensión de EAC son los sujetos de interés. Además la prevalencia de EAC podría ser mayor en nuestra muestra que en la población global puesto que los facultativos tienden a solicitar coronariografía en sujetos con síntomas persistentes y/o pruebas no invasivas de alto riesgo. Sería ideal que a todos los pacientes con EE y ecografía carotídea se les practicara una coronariografía no obstante, parece poco ético someter a una prueba invasiva, que produce radiación y costosa a sujetos asintomáticos con EE de buen pronóstico o pronóstico intermedio tras la instauración de estilo de vida y tratamiento médico óptimo. Por otro lado la presencia de PC predice la presencia y extensión de EAC independientemente del resultado del EE el análisis multivariado.

Otra limitación deriva de la inclusión en el estudio de sujetos con alteraciones de la contractilidad segmentaria basal, miocardiopatías, valvulopatías y trastornos de la conducción en el ECG que podrían haber influido en la baja especificidad obtenida en la EE y que habían sido excluidos en estudios similares¹⁶⁶. No obstante, consideramos que nuestra población refleja de manera más fidedigna a la de la práctica clínica real y la especificidad en nuestra serie fue superior a la de muchos estudios con diseños y objetivos parecidos al nuestro^{163, 165, 166} y, tal y como ya hemos mencionado, las consecuencias derivadas de una baja especificidad en una prueba de estratificación con imagen en cardiopatía isquémica son menos importantes que las derivadas de una baja sensibilidad puesto que puede recurrirse a pruebas de imagen coronaria invasiva o no invasiva.

Otro posible sesgo del estudio radica en la angiografía como método de diagnóstico y extensión de EAC:

- ▶ Se estableció EAC significativa como estenosis mayor o igual al 50% por

haber sido el más empleado en estudios previos y a su asociación a una gran especificidad, si bien, al considerar este umbral pueden incluirse lesiones no causantes de limitación significativa al flujo coronario²⁷¹.

- ▶ El método utilizado para la estimación de estenosis coronaria fue el método visual y no herramientas más precisas (como la ecografía intravascular o tomografía de coherencia óptica) o métodos funcionales (como la reserva fraccional de flujo). Esto se debe al diseño retrospectivo del estudio (se analizaron angiografías almacenadas en formato analógico y digital), siendo también probable que algunas de las técnicas descritas no estuvieran disponibles en el laboratorio de hemodinámica en el momento de realizar la coronariografía o fueran desestimadas por el hemodinamista responsable de la sala al considerar como válidos los resultados del EE.
- ▶ La realización de una prueba anatómica como la ecografía vascular o tomografía de coherencia óptica en caso de una coronariografía sin lesiones hubiera ayudado a establecer una mejor correlación entre la enfermedad carotídea y coronaria y es posible que modificara el porcentaje de sujetos que recibieron estatinas, IECAS, ARA II, antiagregantes o betabloqueantes tras la coronariografía pudiendo influir en la tasa de eventos cardiovasculares posteriores. El objetivo del estudio era encontrar una asociación entre la enfermedad carotídea y estenosis significativas en las arterias epicárdicas, probablemente causantes de limitación al flujo y dolor torácico. También es necesario tener en cuenta que nuestro estudio deriva de una cohorte real de sujetos sometidos a las 3 pruebas y que la utilización de ecografía intravascular y tomografía de coherencia óptica incrementaría tanto el coste como la duración de la coronariografía.
- ▶ Otro aspecto a señalar en la valoración angiográfica es la utilización de número de vasos con estenosis significativa y no de scores angiográficos que tienen en cuenta no solo la localización de la lesión, y por tanto el porcentaje de miocardio en riesgo, sino también el porcentaje de estenosis al flujo. Desde un punto de vista conceptual el número de vasos con EAC significativa es un método más sencillo y es el índice pronóstico más utilizado para relacionar la gravedad de la EAC con el riesgo de eventos cardiacos futuros^{1,2,272}.

Finalmente, y en lo que respecta al conjunto de los 390 sujetos y la tasa de eventos

6 DISCUSIÓN

cardiovasculares, debemos señalar la heterogeneidad de la muestra estudiada (con sujetos con y sin EAC significativa, sujetos revascularizados a raíz de la angiografía realizada, individuos con IAM previo o con enfermedad vascular periférica). No obstante, el bajo número de eventos, a pesar de ser superior al de otros estudios similares ²³⁹⁻²⁴⁴, no permite tener potencia suficiente para analizar los subgrupos con y sin EAC significativa de forma separada. Otro punto a destacar es la alta prevalencia de sujetos con revascularización incompleta, que podría haber influido tanto en la tasa de eventos adversos como la utilidad de la PC para predecirlos, sin embargo la placa fue predictor de eventos independientemente de la presencia o no de revascularización completa. Para concluir, no se tuvo en cuenta la influencia que pudo tener el cambio del tratamiento en el sujeto durante el seguimiento por ser cuestiones difíciles de analizar de forma objetiva.

Conclusiones

7



En la cohorte de estudio sin antecedentes de enfermedad cardiovascular sometidos a ecocardiograma de esfuerzo se identificaron como predictores de enfermedad arterial coronaria significativa la probabilidad pretest de enfermedad arterial coronaria mayor del 65% (OR = 3,71; IC al 95% 1,57-8,79; $p = 0,003$), la glucemia basal en ayunas (OR = 1,02; IC al 95% 1,00-1,04; $p = 0,031$), la presencia de un ecocardiograma de esfuerzo positivo (OR = 10,51; IC al 95% 4,38-25,20; $p < 0,001$) y la presencia de placa carotídea (OR = 2,95 IC al 95% 1,25-6,93; $p = 0,013$), no así el grosor de la íntima media carotídea.

A pesar de la asociación entre la presencia de placa carotídea y la presencia de enfermedad arterial coronaria significativa, su adición al resultado del ecocardiograma de esfuerzo no mejora la sensibilidad (92,4%; IC al 95% 84,4-96,5 en el ecocardiograma de esfuerzo aislado frente 98,1%; IC al 95% de 90,1-99,7 de ambas técnicas combinadas), especificidad (61,5%; IC al 95% 48,0-73,5 versus 63,3%; IC al 95% 45,5-78,1), valor predictivo positivo (78,5%; IC al 95% 69,1-85,6 comparado con 82,5%; IC al 95% de 71,4-90,0), valor predictivo negativo (84,2%; IC al 95% 69,6-92,6 frente a 95,0%; IC al 95% 76,4-99,1), eficiencia (80,2%; IC al 95% 72,5-86,1 *versus* 85,5%; IC al 95% 76,4-91,5) ni área bajo la curva (0,77; IC al 95% 0,68-0,86 comparado con 0,81; IC al 95% 0,70-0,92; $p = 0,525$).

No obstante, hasta el 45,2% de los sujetos con riesgo *Systematic COronary Risk Evaluation* bajo o moderado, el 33,3% de los sujetos con riesgo *Systematic COronary Risk Evaluation* bajo o moderado con EE negativo y el 32,4% de sujetos sin EAC significativa y *Systematic COronary Risk Evaluation* bajo o moderado presentaban PC siendo así clasificados como de alto riesgo cardiovascular.

Junto con la presencia de un ecocardiograma de esfuerzo de alto riesgo (OR = 2,42; IC al 95% 1,69-3,69; $p < 0,001$) y una probabilidad pretest de enfermedad arterial coronaria mayor del 65% (OR = 1,49; IC al 95% 1,06-2,10; $p = 0,023$), la presencia

7 CONCLUSIONES

de placa carotídea (OR = 1,75; IC al 95% 1,20-2,55; $p = 0,004$) se asocia a enfermedad arterial coronaria significativa más extensa en la cohorte de sujetos sin enfermedad cardiovascular previa y sospecha de cardiopatía isquémica sometidos a ecocardiograma de esfuerzo, no así el grosor íntima media carotídea. En el subgrupo de sujetos con ecocardiograma de esfuerzo de bajo riesgo o riesgo intermedio la glucemia basal en ayunas (OR = 1,02; IC al 95% 1,01 - 1,03; $p = 0,002$) y la presencia de placa carotídea (OR = 5,83; IC al 95% 1,72-19,75; $p = 0,005$) se asocian a extensión de enfermedad arterial coronaria.

Finalmente, en la cohorte de 390 sujetos sometidos a coronariografía se identificaron como predictores de eventos adversos cardiovasculares el hábito tabáquico (HR = 2,51; IC al 95% 1,36-4,62; $p = 0,003$), la tasa de filtrado glomerular (HR = 0,98; IC al 95% 0,97-0,99; $p = 0,043$), la presencia de estenosis aórtica (HR = 2,99; IC al 95% 1,24-7,21; $p = 0,014$), la revascularización incompleta/no revascularización (HR = 1,97; IC al 95% 1,06-3,67; $p = 0,033$), el tratamiento con insulina (HR = 2,63; IC al 95% 1,30-5,31; $p = 0,006$) y la presencia de placa carotídea (HR = 2,36; IC al 95% 1,02-5,44; $p = 0,044$). Al igual que en los anteriores análisis, el grosor de la íntima media carotídea no se asoció a eventos cardiovasculares adversos.

Bibliografía

8

1. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, *et al.* 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):e354-471.
2. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2013;34(38):2949-3003.
3. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, *et al.* Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *European heart journal*. 2010;31(8):943-57.
4. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *The American journal of medicine*. 2011;124(1):40-7.
5. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
6. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009--GRACE. *Heart (British Cardiac Society)*. 2010;96(14):1095-101.
7. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, *et al.* Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):399-410.
8. Alonso JJ, Muniz J, Gomez-Doblas JJ, Rodriguez-Roca G, Lobos JM, Permanyer-Miralda G, *et al.* Prevalence of Stable Angina in Spain. Results of the OFRECE Study. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2015;68(8):691-9.
9. The top 10 causes of death [Internet]. World Health Organization. 2016 [cited 7/01/2019]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
10. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, *et al.* Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;333(7578):1091.
11. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, *et al.* The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *European heart journal*. 2006;27(19):2285-93.
12. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, *et al.* Predicting prognosis in stable angina--results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;332(7536):262-7.

13. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. 2012 ed. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
14. Barrabes JA, Bardaji A, Jimenez-Candil J, del Nogal Saez F, Bodi V, Basterra N, *et al.* Prognosis and management of acute coronary syndrome in Spain in 2012: the DIOCLES study. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2015;68(2):98-106.
15. Sanchez Fernandez JJ, Ruiz Ortiz M, Ogayar Luque C, Canton Galvez JM, Romo Penas E, Mesa Rubio D, *et al.* Long-term Survival in a Spanish Population With Stable Ischemic Heart Disease. The CICCOR Registry. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2018.
16. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, *et al.* Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948-54.
17. Sicras-Mainar A, Fernandez de Bobadilla J, Navarro-Artieda R, Martin I, Varela-Moreno C. [Morbi-mortality and use of recourses after acute coronary syndrome in a Spanish population]. *Revista clinica espanola*. 2011;211(11):560-71.
18. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, Brand DA, Acampora D, Stasiulewicz C, *et al.* Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room. *The American journal of cardiology*. 1987;60(4):219-24.
19. Martinez-Selles M, Bueno H, Sacristan A, Estevez A, Ortiz J, Gallego L, *et al.* Chest pain in the emergency department: incidence, clinical characteristics and risk stratification. *Revista espanola de cardiologia*. 2008;61(9):953-9.
20. Bragulat E, Lopez B, Miro O, Coll-Vinent B, Jimenez S, Aparicio MJ, *et al.* Performance assessment of an emergency department chest pain unit. *Revista espanola de cardiologia*. 2007;60(3):276-84.
21. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal*. 2012;33(13):1635-701.
22. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315-81.
23. Elosua R. Cardiovascular risk functions: usefulness and limitations. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2014;67(2):77-9.
24. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83(1):356-62.
25. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.

26. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart journal.* 2003;24(11):987-1003.
27. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, *et al.* Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *Journal of epidemiology and community health.* 2007;61(1):40-7.
28. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, *et al.* An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *Journal of epidemiology and community health.* 2003;57(8):634-8.
29. González-Diego P, Moreno-Iribas C, Guembe M, Viñes J, Vilad J. Adaptation of the Framingham-Wilson Coronary Risk Equation for the Population of Navarra (RICORNA). *Revista española de cardiología (English ed).* 2009 62(8):875-85.
30. Royo-Bordonada MA, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Alvarez F, Elosua R, *et al.* [Spanish adaptation of the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice]. *Semergen.* 2017;43(4):295-311.
31. Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, *et al.* Relative Validity of the 10-Year Cardiovascular Risk Estimate in a Population Cohort of the REGICOR Study. *Revista española de cardiología (English ed).* 2011;64(5):385-94.
32. Wilkins JT, Ning H, Berry J, Zhao L, Dyer AR, Lloyd-Jones DM. Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2012;308(17):1795-801.
33. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Brindle P. Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using QResearch database. *BMJ (Clinical research ed).* 2010;341:c6624.
34. Brotons C, Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Maiques A, de Santiago A, Castellanos A, *et al.* Implementation of Spanish adaptation of the European guidelines on cardiovascular disease prevention in primary care. *BMC family practice.* 2013;14:36.
35. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation.* 1999;99(9):1165-72.
36. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine.* 2013;159(11):758-69.
37. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, *et al.* ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal.* 2013;34(39):3035-87.
38. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, *et al.* Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes care.* 2006;29(6):1220-6.

39. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-62.
40. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
41. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Annals of internal medicine*. 2009;151(6):394-403.
42. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;359(15):1577-89.
43. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, *et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2005;353(25):2643-53.
44. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016;133(24):2459-502.
45. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116(1):85-97.
46. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, *et al.* Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovascular imaging*. 2009;2(4):404-11.
47. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *The New England journal of medicine*. 1999;340(1):14-22.
48. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, *et al.* Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *American journal of epidemiology*. 1997;146(6):483-94.
49. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, *et al.* Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;303(9):841-8.
50. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, *et al.* C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40.
51. Kaptoge S, White IR, Thompson SG, Wood AM, Lewington S, Lowe GD, *et al.* Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *American journal of epidemiology*. 2007;166(8):867-79.

52. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, *et al.* Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Archives of internal medicine.* 2010;170(18):1622-31.
53. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clinic proceedings.* 2007;82(2):159-65.
54. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *Journal of the American College of Cardiology.* 1983;1(2 Pt 1):574-5.
55. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation.* 1976;54(3):522-3.
56. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal.* 2016;37(3):267-315.
57. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, *et al.* A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *European heart journal.* 2011;32(11):1316-30.
58. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *The New England journal of medicine.* 1979;300(24):1350-8.
59. Morise AP, Haddad WJ, Beckner D. Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease. *The American journal of medicine.* 1997;102(4):350-6.
60. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE, Jr., *et al.* Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Annals of internal medicine.* 1993;118(2):81-90.
61. Jensen JM, Voss M, Hansen VB, Andersen LK, Johansen PB, Munkholm H, *et al.* Risk stratification of patients suspected of coronary artery disease: comparison of five different models. *Atherosclerosis.* 2012;220(2):557-62.
62. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, *et al.* Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122(17):1756-76.
63. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, *et al.* The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. *Quantitative Exercise Testing and Angiography.* *Annals of internal medicine.* 1998;128(12 Pt 1):965-74.
64. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *American heart journal.* 1995;130(4):741-7.
65. Kokkinos P, Myers J, Kokkinos JP, Pittaras A, Narayan P, Manolis A, *et al.* Exercise capacity and mortality in black and white men. *Circulation.* 2008;117(5):614-22.

66. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, Jr., Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Annals of internal medicine*. 1987;106(6):793-800.
67. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(9):1021-41.
68. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, *et al.* Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2008;9(4):415-37.
69. Vlietstra RE, Assad-Morell JL, Frye RL, Elveback LR, Connolly DC, Ritman EL, *et al.* Survival predictors in coronary artery disease. *Medical and surgical comparisons. Mayo Clinic proceedings*. 1977;52(2):85-90.
70. Peteiro J, Monserrat L, Bouzas A, Pinon P, Marinas J, Pineiro M, *et al.* Prognostic value of mitral regurgitation assessment during exercise echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2006;19(10):1229-37.
71. Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2010;3(2):149-56.
72. Picano E, Lattanzi F, Orlandini A, Marini C, L'Abbate A. Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;17(3):666-9.
73. Okeie K, Shimizu M, Yoshio H, Ino H, Yamaguchi M, Matsuyama T, *et al.* Left ventricular systolic dysfunction during exercise and dobutamine stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(3):856-63.
74. Ha JW, Juracan EM, Mahoney DW, Oh JK, Shub C, Seward JB, *et al.* Hypertensive response to exercise: a potential cause for new wall motion abnormality in the absence of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(2):323-7.
75. Wahi S, Marwick TH. Aortic regurgitation reduces the accuracy of exercise echocardiography for diagnosis of coronary artery disease. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 1999;12(11):967-73.
76. Hamon M, Fau G, Nee G, Ehtisham J, Morello R, Hamon M. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010;12(1):29.
77. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(14):1343-53.
78. Lipinski MJ, McVey CM, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(9):826-38.

79. Korosoglou G, Gitsioudis G, Voss A, Lehrke S, Riedle N, Buss SJ, *et al.* Strain-encoded cardiac magnetic resonance during high-dose dobutamine stress testing for the estimation of cardiac outcomes: comparison to clinical parameters and conventional wall motion readings. *Journal of the American College of Cardiology.* 2011;58(11):1140-9.
80. Pakkal M, Raj V, McCann GP. Non-invasive imaging in coronary artery disease including anatomical and functional evaluation of ischaemia and viability assessment. *The British journal of radiology.* 2011;84 Spec No 3:S280-95.
81. Yoshinaga K, Chow BJ, Williams K, Chen L, deKemp RA, Garrard L, *et al.* What is the prognostic value of myocardial perfusion imaging using rubidium-82 positron emission tomography? *Journal of the American College of Cardiology.* 2006;48(5):1029-39.
82. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, Burgstahler C, Cademartiri F, de Feyter P, *et al.* Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *European heart journal.* 2008;29(4):531-56.
83. Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, Desai MY, Mamuya W, Thomson L, *et al.* SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *Journal of cardiovascular computed tomography.* 2009;3(3):190-204.
84. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2011;57(10):1237-47.
85. Hadamitzky M, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman D, Budoff M, Cademartiri F, *et al.* Optimized prognostic score for coronary computed tomographic angiography: results from the CONFIRM registry (COronary CT Angiography EvaluatioN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter Registry). *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;62(5):468-76.
86. Javadi MS, Lautamaki R, Merrill J, Voicu C, Epley W, McBride G, *et al.* Definition of vascular territories on myocardial perfusion images by integration with true coronary anatomy: a hybrid PET/CT analysis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2010;51(2):198-203.
87. Sato A, Nozato T, Hikita H, Miyazaki S, Takahashi Y, Kuwahara T, *et al.* Incremental value of combining 64-slice computed tomography angiography with stress nuclear myocardial perfusion imaging to improve noninvasive detection of coronary artery disease. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology.* 2010;17(1):19-26.
88. Gaemperli O, Schepis T, Valenta I, Husmann L, Scheffel H, Duerst V, *et al.* Cardiac image fusion from stand-alone SPECT and CT: clinical experience. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2007;48(5):696-703.
89. van Werkhoven JM, Schuijf JD, Gaemperli O, Jukema JW, Boersma E, Wijns W, *et al.* Prognostic value of multislice computed tomography and gated single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;53(7):623-32.

90. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, Herzog BA, Buechel RR, Kuest SM, *et al.* Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography. *European heart journal.* 2011;32(12):1465-71.
91. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74(6):1399-406.
92. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *European heart journal.* 2010;31(14):1682-9.
93. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, *et al.* Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland).* 2004;18(4):346-9.
94. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, *et al.* Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland).* 2007;23(1):75-80.
95. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, *et al.* Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland).* 2012;34(4):290-6.
96. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, *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. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.
97. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, *et al.* Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 1993;24(9):1297-304.
98. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, *et al.* Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American journal of epidemiology.* 2000;151(5):478-87.
99. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH, *et al.* Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2007;116(1):32-8.
100. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, *et al.* Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 1999;30(4):841-50.
101. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, *et al.* Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology.* 2003;229(2):340-6.

- 102.** Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, Burke GL, Shea S, Zavodni AE, *et al.* The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association.* 2013;2(2):e000087.
- 103.** Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li S, *et al.* Distribution and predictors of carotid intima-media thickness in young adults. *Preventive cardiology.* 2007;10(4):181-9.
- 104.** Denarie N, Garipey J, Chironi G, Massonneau M, Laskri F, Salomon J, *et al.* Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. *Atherosclerosis.* 2000;148(2):297-302.
- 105.** Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2006;37(1):87-92.
- 106.** Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *Journal of internal medicine.* 2005;257(5):430-7.
- 107.** Price JF, Tzoulaki I, Lee AJ, Fowkes FG. Ankle brachial index and intima media thickness predict cardiovascular events similarly and increased prediction when combined. *Journal of clinical epidemiology.* 2007;60(10):1067-75.
- 108.** Junyent M, Gilabert R, Nunez I, Corbella E, Vela M, Zambon D, *et al.* [Carotid ultrasound in the assessment of preclinical atherosclerosis. Distribution of intima-media thickness values and plaque frequency in a Spanish community cohort]. *Medicina clinica.* 2005;125(20):770-4.
- 109.** Jarauta E, Mateo-Gallego R, Bea A, Burillo E, Calmarza P, Civeira F. Carotid intima-media thickness in subjects with no cardiovascular risk factors. *Revista espanola de cardiologia.* 2010;63(1):97-102.
- 110.** Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagana X, Marti R, *et al.* Carotid intima-media thickness in the Spanish population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors. *Revista espanola de cardiologia (English ed).* 2012;65(12):1086-93.
- 111.** 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. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine.* 2010;29(12):1759-68.
- 112.** Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Chen W, *et al.* Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the Bogalusa Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2005;46(3):457-63.
- 113.** Wallenfeldt K, Fagerberg B, Wikstrand J, Hulthe J. Oxidized low-density lipoprotein in plasma is a prognostic marker of subclinical atherosclerosis development in clinically healthy men. *Journal of internal medicine.* 2004;256(5):413-20.
- 114.** Baldassarre D, Tremoli E, Franceschini G, Michelagnoli S, Sirtori CR. Plasma lipoprotein(a) is an independent factor associated with carotid wall thickening in severely but not moderately hypercholesterolemic patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 1996;27(6):1044-9.

115. Thakore AH, Guo CY, Larson MG, Corey D, Wang TJ, Vasan RS, *et al.* Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis (from the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology.* 2007;99(11):1598-602.
116. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2004;109(9):1089-94.
117. Gardener H, Della Morte D, Elkind MS, Sacco RL, Rundek T. Lipids and carotid plaque in the Northern Manhattan Study (NOMAS). *BMC cardiovascular disorders.* 2009;9:55.
118. Moskau S, Golla A, Grothe C, Boes M, Pohl C, Klockgether T. Heritability of carotid artery atherosclerotic lesions: an ultrasound study in 154 families. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2005;36(1):5-8.
119. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovascular imaging.* 2014;7(10):1025-38.
120. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., *et al.* A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 1995;15(9):1512-31.
121. Sharrett AR, Sorlie PD, Chambless LE, Folsom AR, Hutchinson RG, Heiss G, *et al.* Relative importance of various risk factors for asymptomatic carotid atherosclerosis versus coronary heart disease incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American journal of epidemiology.* 1999;149(9):843-52.
122. 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. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;55(15):1600-7.
123. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, *et al.* Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Stroke; a journal of cerebral circulation.* 1996;27(2):224-31.
124. Spence JD, Barnett PA, Bulman DE, Hegele RA. An approach to ascertain probands with a non-traditional risk factor for carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1999;144(2):429-34.
125. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association.* 1991;11(5):1245-9.
126. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, *et al.* Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2012;308(8):788-95.
127. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, *et al.* Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. *The Three-City Study. Atherosclerosis.* 2011;219(2):917-24.

- 128.** Murakami S, Otsuka K, Hotta N, Yamanaka G, Kubo Y, Matsuoka O, *et al.* Common carotid intima-media thickness is predictive of all-cause and cardiovascular mortality in elderly community-dwelling people: Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2005;59 Suppl 1:549-53.
- 129.** Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, de Faire U, Humphries SE, Smit AJ, *et al.* Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(16):1489-99.
- 130.** Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Sr. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2011;365(3):213-21.
- 131.** Ali YS, Rembold KE, Weaver B, Wills MB, Tatar S, Ayers CR, *et al.* Prediction of major adverse cardiovascular events by age-normalized carotid intimal medial thickness. *Atherosclerosis*. 2006;187(1):186-90.
- 132.** Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, Buithieu J, Rose MS, Conradson H, *et al.* Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study. *Circulation*. 2011;123(2):163-9.
- 133.** Kitagawa K, Hougaku H, Yamagami H, Hashimoto H, Itoh T, Shimizu Y, *et al.* Carotid intima-media thickness and risk of cardiovascular events in high-risk patients. Results of the Osaka Follow-Up Study for Carotid Atherosclerosis 2 (OSACA2 Study). *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2007;24(1):35-42.
- 134.** Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Lochen 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 Tromso Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(11):2873-80.
- 135.** Chien KL, Su TC, Jeng JS, Hsu HC, Chang WT, Chen MF, *et al.* Carotid artery intima-media thickness, carotid plaque and coronary heart disease and stroke in Chinese. *PloS one*. 2008;3(10):e3435.
- 136.** Held C, Hjemdahl P, Eriksson SV, Bjorkander I, Forslund L, Rehnqvist N. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *European heart journal*. 2001;22(1):62-72.
- 137.** Cournot M, Taraszkiwicz D, Cambou JP, Galinier M, Boccalon H, Hanaire-Broutin H, *et al.* Additional prognostic value of physical examination, exercise testing, and arterial ultrasonography for coronary risk assessment in primary prevention. *American heart journal*. 2009;158(5):845-51.
- 138.** Liviakis L, Pogue B, Paramsothy P, Bourne A, Gill EA. Carotid intima-media thickness for the practicing lipidologist. *Journal of clinical lipidology*. 2010;4(1):24-35.
- 139.** Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67.

140. Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, *et al.* Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2004;35(12):2788-94.
141. Stork S, van den Beld AW, von Schacky C, Angermann CE, Lamberts SW, Grobbee DE, *et al.* Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study. *Circulation.* 2004;110(3):344-8.
142. Xie W, Wu Y, Wang W, Zhao D, Liang L, Wang M, *et al.* A longitudinal study of carotid plaque and risk of ischemic cardiovascular disease in the Chinese population. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2011;24(7):729-37.
143. van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AF, *et al.* Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2013;228(1):1-11.
144. Goldberger ZD, Valle JA, Dandekar VK, Chan PS, Ko DT, Nallamothu BK. Are changes in carotid intima-media thickness related to risk of nonfatal myocardial infarction? A critical review and meta-regression analysis. *American heart journal.* 2010;160(4):701-14.
145. Prabhakaran S, Singh R, Zhou X, Ramas R, Sacco RL, Rundek T. Presence of calcified carotid plaque predicts vascular events: the Northern Manhattan Study. *Atherosclerosis.* 2007;195(1):e197-201.
146. Prati P, Tosetto A, Casaroli M, Bignamini A, Canciani L, Bornstein N, *et al.* Carotid plaque morphology improves stroke risk prediction: usefulness of a new ultrasonographic score. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland).* 2011;31(3):300-4.
147. Stork S, Feelders RA, van den Beld AW, Steyerberg EW, Savelkoul HF, Lamberts SW, *et al.* Prediction of mortality risk in the elderly. *The American journal of medicine.* 2006;119(6):519-25.
148. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, *et al.* Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis.* 2001;156(2):379-87.
149. Wannarong T, Parraga G, Buchanan D, Fenster A, House AA, Hackam DG, *et al.* Progression of carotid plaque volume predicts cardiovascular events. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2013;44(7):1859-65.
150. Johri AM, Chitty DW, Matangi M, Malik P, Mousavi P, Day A, *et al.* Can carotid bulb plaque assessment rule out significant coronary artery disease? A comparison of plaque quantification by two- and three-dimensional ultrasound. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2013;26(1):86-95.
151. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *European heart journal.* 2010;31(16):2041-8.
152. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2010;30(2):182-5.
153. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, *et al.* Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2012;308(8):796-803.

154. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart (British Cardiac Society)*. 2012;98(3):177-84.
155. Nambi V, Chambless L, He M, Folsom AR, Mosley T, Boerwinkle E, *et al*. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *European heart journal*. 2012;33(2):183-90.
156. 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*. 2012;220(1):128-33.
157. Iwakiri T, Yano Y, Sato Y, Hatakeyama K, Marutsuka K, Fujimoto S, *et al*. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement as an indicator of generalized atherosclerosis: findings from autopsy analysis. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):359-62.
158. Mathur KS, Kashyap SK, Kumar V. Correlation of the extent and severity of atherosclerosis in the coronary and cerebral arteries. *Circulation*. 1963;27:929-34.
159. Mitchell JR, Schwartz CJ. Relationship between arterial disease in different sites. A study of the aorta and coronary, carotid, and iliac arteries. *British medical journal*. 1962;1(5288):1293-301.
160. Nowak J, Nilsson T, Sylven C, Jogestrand T. Potential of carotid ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease: a comparison with exercise test and variance ECG. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998;29(2):439-46.
161. Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, Kemper MK, Becker LC, Lakatta EG, *et al*. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 1998;98(15):1504-9.
162. Karabay CY, Kocabay G, Guler A, Kalayci A, Akgun T, Kirma C. Clinical usefulness of carotid ultrasonography in patients with an inconclusive exercise treadmill stress test result. *J Cardiol*. 2014;64(1):70-4.
163. Akosah KO, McHugh VL, Barnhart SI, Schaper AM, Mathiason MA, Perlock PA, *et al*. Carotid ultrasound for risk clarification in young to middle-aged adults undergoing elective coronary angiography. *Am J Hypertens*. 2006;19(12):1256-61.
164. Heuten H, Claeys M, Goovaerts I, Ennekens G, Bosmans J, Vrints C. Can measurement of the intima-media thickness of the carotid artery improve the diagnostic value of exercise stress tests? *Acta Cardiol*. 2006;61(5):501-5.
165. Kanwar M, Rosman HS, Fozo PK, Fahmy S, Vikraman N, Gardin JM, *et al*. Usefulness of carotid ultrasound to improve the ability of stress testing to predict coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2007;99(9):1196-200.
166. Ahmadvazir S, Zacharias K, Shah BN, Pabla JS, Senior R. Role of simultaneous carotid ultrasound in patients undergoing stress echocardiography for assessment of chest pain with no previous history of coronary artery disease. *American heart journal*. 2014;168(2):229-36.
167. Sachpekidis V, Bhan A, Paul M, Gianstefani S, Smith L, Reiken J, *et al*. The additive value of three-dimensional derived left atrial volume and carotid imaging in dobutamine stress echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2011;12(1):46-53.

- 168.**Karacalioglu AO, Ince S, Emer O, Celik T. Can single cIMT measurement during echocardiography affect further investigation decision for coronary artery disease? *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13(5):473-9.
- 169.**Djaberi R, Schuijf JD, Jukema JW, Rabelink TJ, Stokkel MP, Smit JW, *et al.* Increased carotid intima-media thickness as a predictor of the presence and extent of abnormal myocardial perfusion in type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2010;33(2):372-4.
- 170.**Schroeder B, Francis G, Leipsic J, Heilbron B, John Mancini GB, Taylor CM. Early atherosclerosis detection in asymptomatic patients: a comparison of carotid ultrasound, coronary artery calcium score, and coronary computed tomography angiography. *Can J Cardiol.* 2013;29(12):1687-94.
- 171.**Cohen GI, Aboufakher R, Bess R, Frank J, Othman M, Doan D, *et al.* Relationship between carotid disease on ultrasound and coronary disease on CT angiography. *JACC Cardiovascular imaging.* 2013;6(11):1160-7.
- 172.**Guaricci AI, Arcadi T, Brunetti ND, Maffei E, Montrone D, Martini C, *et al.* Carotid intima media thickness and coronary atherosclerosis linkage in symptomatic intermediate risk patients evaluated by coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):988-93.
- 173.**Guaricci AI, Pontone G, Fusini L, De Luca M, Cafarelli FP, Guglielmo M, *et al.* Additional value of inflammatory biomarkers and carotid artery disease in prediction of significant coronary artery disease as assessed by coronary computed tomography angiography. *European heart journal cardiovascular Imaging.* 2016.
- 174.**Chang CC, Chang ML, Huang CH, Chou PC, Ong ET, Chin CH. Carotid intima-media thickness and plaque occurrence in predicting stable angiographic coronary artery disease. *Clin Interv Aging.* 2013;8:1283-8.
- 175.**Jeevarethinam A, Venuraju S, Weymouth M, Atwal S, Lahiri A. Carotid intimal thickness and plaque predict prevalence and severity of coronary atherosclerosis: a pilot study. *Angiology.* 2015;66(1):65-9.
- 176.**Djaberi R, Schuijf JD, de Koning EJ, Rabelink TJ, Smit JW, Kroft LJ, *et al.* Usefulness of carotid intima-media thickness in patients with diabetes mellitus as a predictor of coronary artery disease. *The American journal of cardiology.* 2009;104(8):1041-6.
- 177.**Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, *et al.* Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation.* 1990;82(4):1230-42.
- 178.**Wofford JL, Kahl FR, Howard GR, McKinney WM, Toole JF, Crouse JR, 3rd. Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association.* 1991;11(6):1786-94.
- 179.**Geroulakos G, O'Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaidis AN. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *European heart journal.* 1994;15(6):781-5.
- 180.**Crouse JR, 3rd, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation.* 1995;92(5):1141-7.

- 181.** Adams MR, Nakagomi A, Keech A, Robinson J, McCredie R, Bailey BP, *et al.* Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation*. 1995;92(8):2127-34.
- 182.** Visona A, Pesavento R, Lusiani L, Bonanome A, Cernetti C, Rossi M, *et al.* Intimal medial thickening of common carotid artery as indicator of coronary artery disease. *Angiology*. 1996;47(1):61-6.
- 183.** George JM, Bhat R, Pai KM, S A, Jeganathan J. The carotid intima media thickness: a predictor of the clinical coronary events. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2013;7(6):1082-5.
- 184.** Belhassen L, Carville C, Pelle G, Monin JL, Teiger E, Duval-Moulin AM, *et al.* Evaluation of carotid artery and aortic intima-media thickness measurements for exclusion of significant coronary atherosclerosis in patients scheduled for heart valve surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(7):1139-44.
- 185.** Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Tracz W, Podolec P, Stopa I, Kostkiewicz M, *et al.* Prognostic value of carotid intima-media thickness in detection of coronary atherosclerosis in patients with calcified aortic valve stenosis. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2005;24(4):461-7.
- 186.** Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, Stamatelopoulos KS, Papaioannou TG, Kanakakis J, *et al.* Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *The American journal of cardiology*. 2000;85(8):949-52.
- 187.** Lekakis JP, Papamichael C, Papaioannou TG, Stamatelopoulos KS, Cimponeriu A, Proterou AD, *et al.* Intima-media thickness score from carotid and femoral arteries predicts the extent of coronary artery disease: intima-media thickness and CAD. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2005;21(5):495-501.
- 188.** Ishizu T, Ishimitsu T, Kamiya H, Seo Y, Moriyama N, Obara K, *et al.* The correlation of irregularities in carotid arterial intima-media thickness with coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2002;17(1):1-6.
- 189.** Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, Stefanadis C, Toutouzas P. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999;30(5):1002-7.
- 190.** Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2004;90(11):1286-90.
- 191.** Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Tracz W, Pieniazek P, Musialek P, Sokolowski A. Gender differences in carotid intima-media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2005;96(9):1217-22.
- 192.** Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Tracz W, Pieniazek P, Musialek P, Sokolowski A, *et al.* Carotid intima-media thickness in pre- and postmenopausal women with suspected coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2008;23(5):295-300.
- 193.** Tanimoto S, Ikari Y, Tanabe K, Yachi S, Nakajima H, Nakayama T, *et al.* Prevalence of carotid artery stenosis in patients with coronary artery disease in Japanese population. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(10):2094-8.

- 194.**Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, Justo D, Belei A, Borenstein N, *et al.* Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2011;57(7):779-83.
- 195.**Imori Y, Akasaka T, Ochiai T, Oyama K, Tobita K, Shishido K, *et al.* Co-existence of carotid artery disease, renal artery stenosis, and lower extremity peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease. *The American journal of cardiology.* 2014;113(1):30-5.
- 196.**Kafetzakis A, Kochiadakis G, Laliotis A, Peteinarakis I, Touloupakis E, Igoumenidis N, *et al.* Association of subclinical wall changes of carotid, femoral, and popliteal arteries with obstructive coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Chest.* 2005;128(4):2538-43.
- 197.**Graner M, Varpula M, Kahri J, Salonen RM, Nyyssonen K, Nieminen MS, *et al.* Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *The American journal of cardiology.* 2006;97(5):624-9.
- 198.**Coskun U, Yildiz A, Esen OB, Baskurt M, Cakar MA, Kilickesmez KO, *et al.* Relationship between carotid intima-media thickness and coronary angiographic findings: a prospective study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2009;7:59.
- 199.**Ciccione MM, Scicchitano P, Zito A, Agati L, Gesualdo M, Mandolesi S, *et al.* Correlation between coronary artery disease severity, left ventricular mass index and carotid intima media thickness, assessed by radio-frequency. *Cardiovasc Ultrasound.* 2011;9:32.
- 200.**Bots ML, Baldassarre D, Simon A, de Groot E, O'Leary DH, Riley W, *et al.* Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *European heart journal.* 2007;28(4):398-406.
- 201.**Rohani M, Jogestrand T, Ekberg M, van der Linden J, Kallner G, Jussila R, *et al.* Interrelation between the extent of atherosclerosis in the thoracic aorta, carotid intima-media thickness and the extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2005;179(2):311-6.
- 202.**Tagawa T, Urabe Y, Kimura Y, Suzuki S, Ono H, Takeda K. Long-term treatment with probucol improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension.* 2004;27(5):311-8.
- 203.**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(3):281-8.
- 204.**Wagenknecht LE, Langefeld CD, Carr JJ, Riley W, Freedman BI, Moossavi S, *et al.* Race-specific relationships between coronary and carotid artery calcification and carotid intimal medial thickness. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2004;35(5):e97-9.
- 205.**Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Podolec P, Mura A, Tracz W. Relationship between carotid intima-media thickness, atherosclerosis risk factors and angiographic findings in patients with coronary artery disease. *Acta Cardiol.* 2002;57(1):40-1.
- 206.**Pasierski T, Sosnowski C, Szulczyk A, Leszczynski L, Rewicki M. [The role of ultrasonography of the peripheral arteries in diagnosing coronary artery disease]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej.* 2004;111(1):21-5.

- 207.** Yildiz A, Tepe S, Oflaz H, Yazici H, Pusuroglu H, Besler M, *et al.* Carotid atherosclerosis is a predictor of coronary calcification in chronic haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2004;19(4):885-91.
- 208.** 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(2-3):131-6.
- 209.** Takiuchi S, Rakugi H, Fujii H, Kamide K, Horio T, Nakatani S, *et al.* Carotid intima-media thickness is correlated with impairment of coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary artery disease. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension.* 2003;26(12):945-51.
- 210.** Alan S, Ulgen MS, Ozturk O, Alan B, Ozdemir L, Toprak N. Relation between coronary artery disease, risk factors and intima-media thickness of carotid artery, arterial distensibility, and stiffness index. *Angiology.* 2003;54(3):261-7.
- 211.** Holaj R, Spacil J, Petrasek J, Malik J, Haas T, Aschermann M. Intima-media thickness of the common carotid artery is the significant predictor of angiographically proven coronary artery disease. *Can J Cardiol.* 2003;19(6):670-6.
- 212.** Sakaguchi M, Kitagawa K, Nagai Y, Yamagami H, Kondo K, Matsushita K, *et al.* Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion. *Ultrasound in medicine & biology.* 2003;29(3):367-71.
- 213.** Orem C, Durmus I, Kilinc K, Baykan M, Gokce M, Orem A, *et al.* Plasma fibronectin level and its association with coronary artery disease and carotid intima-media thickness. *Coronary artery disease.* 2003;14(3):219-24.
- 214.** Newman AB, Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, Edmundowicz D, O'Leary D, Kronmal R, *et al.* Relationship between coronary artery calcification and other measures of subclinical cardiovascular disease in older adults. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2002;22(10):1674-9.
- 215.** Oei HH, Vliementhart R, Hak AE, Iglesias del Sol A, Hofman A, Oudkerk M, *et al.* The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002;39(11):1745-51.
- 216.** Furumoto T, Fujii S, Saito N, Mikami T, Kitabatake A. Relationships between brachial artery flow mediated dilation and carotid artery intima-media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Japanese heart journal.* 2002;43(2):117-25.
- 217.** Claessens P, Claessens C, Claessens M, Claessens M, Claessens J. The 'CARFEM' vascular index as a predictor of coronary atherosclerosis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research.* 2002;8(1):Mt1-9.
- 218.** Teragawa H, Kato M, Kurokawa J, Yamagata T, Matsuura H, Chayama K. Usefulness of flow-mediated dilation of the brachial artery and/or the intima-media thickness of the carotid artery in predicting coronary narrowing in patients suspected of having coronary artery disease. *The American journal of cardiology.* 2001;88(10):1147-51.

- 219.** Vasankari T, Ahotupa M, Toikka J, Mikkola J, Irjala K, Pasanen P, *et al.* Oxidized LDL and thickness of carotid intima-media are associated with coronary atherosclerosis in middle-aged men: lower levels of oxidized LDL with statin therapy. *Atherosclerosis*. 2001;155(2):403-12.
- 220.** Kato J, Aihara A, Kikuya M, Matsubara M, Ohta M, Ohkubo T, *et al.* Risk factors and predictors of coronary arterial lesions in Japanese hypertensive patients. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2001;24(1):3-11.
- 221.** Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatelopoulos KS, Papaioannou TG, Alevizaki MK, Cimponeriu AT, *et al.* Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2000;86(6):615-8.
- 222.** Mack WJ, LaBree L, Liu C, Selzer RH, Hodis HN. Correlations between measures of atherosclerosis change using carotid ultrasonography and coronary angiography. *Atherosclerosis*. 2000;150(2):371-9.
- 223.** Balbarini A, Buttitta F, Limbruno U, Petronio AS, Baglini R, Strata G, *et al.* Usefulness of carotid intima-media thickness measurement and peripheral B-mode ultrasound scan in the clinical screening of patients with coronary artery disease. *Angiology*. 2000;51(4):269-79.
- 224.** Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation*. 2001;104(23):2815-9.
- 225.** Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Haering HU, *et al.* Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 1998;80(4):349-54.
- 226.** Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Scordo J, Goodman K, Sherman S, *et al.* Correlations between vascular calcification and atherosclerosis: a comparative electron beam CT study of the coronary and carotid arteries. *Journal of computer assisted tomography*. 1998;22(2):207-11.
- 227.** Khoury Z, Schwartz R, Gottlieb S, Chenzbraun A, Stern S, Keren A. Relation of coronary artery disease to atherosclerotic disease in the aorta, carotid, and femoral arteries evaluated by ultrasound. *The American journal of cardiology*. 1997;80(11):1429-33.
- 228.** Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson H, Wiklund O, de Feyter PJ, Wendelhag I. Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997;28(6):1189-94.
- 229.** Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *The New England journal of medicine*. 1987;316(22):1371-5.
- 230.** Amato M, Montorsi P, Ravani A, Oldani E, Galli S, Ravagnani PM, *et al.* Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. *European heart journal*. 2007;28(17):2094-101.
- 231.** Kim HS, Cho KI. Association of carotid artery parameters of atherosclerosis in coronary artery disease. *Journal of cardiovascular ultrasound*. 2013;21(2):72-80.

- 232.** Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, *et al.* The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. 2005;1(2):219-27.
- 233.** Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, *et al.* Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *The New England journal of medicine.* 2009;360(10):961-72.
- 234.** Farooq V, Vergouwe Y, Raber L, Vranckx P, Garcia-Garcia H, Diletti R, *et al.* Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Logistic Clinical SYNTAX score. *European heart journal.* 2012;33(24):3098-104.
- 235.** Korkmaz L, Bektas H, Korkmaz AA, Agac MT, Acar Z, Erkan H, *et al.* Increased carotid intima-media thickness is associated with higher SYNTAX score. *Angiology.* 2012;63(5):386-9.
- 236.** Ikeda N, Kogame N, Iijima R, Nakamura M, Sugi K. Carotid artery intima-media thickness and plaque score can predict the SYNTAX score. *European heart journal.* 2012;33(1):113-9.
- 237.** Costanzo L, Campisano MB, Capodanno D, Sole A, Grasso C, Ragusa M, *et al.* The SYNTAX score does not predict presence of carotid disease in a multivessel coronary disease population. *Catheterization and cardiovascular interventions* : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions. 2014;83(7):1169-75.
- 238.** Costanzo L, Capodanno D, Manichino D, Sole A, Ronsivalle G, Di Pino L, *et al.* SYNTAX Score II predicts carotid disease in a multivessel coronary disease population. *Int J Cardiol.* 2015;196:145-8.
- 239.** Petersen C, Pecanha PB, Venneri L, Pasanisi E, Pratali L, Picano E. The impact of carotid plaque presence and morphology on mortality outcome in cardiological patients. *Cardiovasc Ultrasound.* 2006;4:16.
- 240.** Sirimarco G, Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ, Alberts M, Goto S, *et al.* Carotid atherosclerosis and risk of subsequent coronary event in outpatients with atherothrombosis. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2013;44(2):373-9.
- 241.** Komorovsky R, Desideri A, Coscarelli S, Cortigiani L, Tonello D, Visona A, *et al.* Predictive value of associations between carotid and coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. *The American journal of cardiology.* 2005;95(1):116-9.
- 242.** Zielinski T, Zielinska Z, Januszewicz A, Rynkun D, Makowiecka Ciesla M, Tyczynski P, *et al.* Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients with coronary artery disease. *Am J Hypertens.* 2007;20(10):1058-64.
- 243.** Park HW, Kim WH, Kim KH, Yang DJ, Kim JH, Song IG, *et al.* Carotid plaque is associated with increased cardiac mortality in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2013;166(3):658-63.
- 244.** Steinvil A, Sadeh B, Bornstein NM, Havakuk O, Greenberg S, Arbel Y, *et al.* Impact of carotid atherosclerosis on the risk of adverse cardiac events in patients with and without coronary disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2014;45(8):2311-7.

- 245.** Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European heart journal.* 2016;37(39):2999-3058.
- 246.** Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal.* 2018;39(33):3021-104.
- 247.** Smith SC, Jr., Greenland P, Grundy SM. AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. American Heart Association. *Circulation.* 2000;101(1):111-6.
- 248.** Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, *et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *The American journal of cardiology.* 2006;98(2a):2h-15h.
- 249.** Wilson PW, Smith SC, Jr., Blumenthal RS, Burke GL, Wong ND. 34th Bethesda Conference: Task force #4--How do we select patients for atherosclerosis imaging? *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;41(11):1898-906.
- 250.** Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, *et al.* 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;56(25):e50-103.
- 251.** Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
- 252.** Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, *et al.* 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2019;Cir00000000000000678.
- 253.** Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation.* 2018;Cir00000000000000625.
- 254.** Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, *et al.* 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol.* 2013;29(2):151-67.
- 255.** Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, *et al.* 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol.* 2016;32(11):1263-82.
- 256.** Appropriate use criteria for carotid intima media thickness testing. *Atherosclerosis.* 2011;214(1):43-6.
- 257.** Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, Garcia-Porrúa C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *The journal of rheumatology.* 2005;32(7):1219-23.

- 258.** Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierssen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis and rheumatism*. 2007;57(6):1074-80.
- 259.** Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2009;38(5):366-71.
- 260.** Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, *et al*. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35.
- 261.** Peteiro J, Monserrat L, Perez R, Vazquez E, Vazquez JM, Castro-Beiras A. Accuracy of peak treadmill exercise echocardiography to detect multivessel coronary artery disease: comparison with post-exercise echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2003;4(3):182-90.
- 262.** Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, *et al*. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.
- 263.** Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Rambaldi R, Fioretti P, Pingitore A, *et al*. Standardized guidelines for the interpretation of dobutamine echocardiography reduce interinstitutional variance in interpretation. *The American journal of cardiology*. 1998;82(12):1520-4.
- 264.** Farooq V, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Zhang Y, Bourantas CV, Holmes DR, *et al*. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(3):282-94.
- 265.** Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, *et al*. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(7):2064-89.
- 266.** Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, Adabag S, Canoniero M, Yannopoulos D, *et al*. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):1421-31.
- 267.** Milin AC, Vorobiof G, Aksoy O, Ardehali R. Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(5):e001111.
- 268.** Aronow WS, Ahn C, Shirani J, Kronzon I. Comparison of frequency of new coronary events in older persons with mild, moderate, and severe valvular aortic stenosis with those without aortic stenosis. *The American journal of cardiology*. 1998;81(5):647-9.
- 269.** Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7455):1519.

8 ▀ BIBLIOGRAFÍA

- 270.** Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121(6):750-8.
- 271.** Gould KL. Physiological severity of coronary artery stenosis. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2006;291(6):H2583-5.
- 272.** Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Jr., Chaitman BR, *et al*. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994;90(6):2645-57.

Anexos



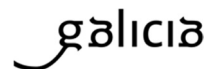
9

ANEXO 1: DICTAMEN FAVORABLE DEL COMITÉ TERRITORIAL DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
Secretaría Xeral. Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881 546425; ceic@sergas.es



DITAME DO COMITÉ DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Juan Manuel Vázquez Lago, Secretario do Comité de Ética da Investigación de Santiago-Lugo

CERTIFICA:

Que este Comité avaliou na súa reunión do día 23/06/2015 o estudo:

Título: Utilidad de la ecografía carotídea en el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria y su posible valor pronóstico en pacientes con dolor torácico sometidos a ecocardiografía de esfuerzo

Promotor: Carlos González Juanatey

Tipo de estudo: Outros

Código de Rexistro: 2015/270

E, tomando en consideración as seguintes cuestións:

- A pertinencia do estudo, tendo en conta o coñecemento dispoñible, así coma os requisitos legais aplicables, e en particular a Lei 14/2007, de investigación biomédica, o Real Decreto 1716/2011, de 18 de novembro, polo que se establecen os requisitos básicos de autorización e funcionamento dos biobancos con fins de investigación biomédica e do tratamento das mostras biolóxicas de orixe humana, e se regula o funcionamento e organización do Rexistro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, a ORDE SAS/3470/2009, de 16 de decembro, pola que se publican as Directrices sobre estudos Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, e a Circular nº 07/2004, investigacións clínicas con produtos sanitarios.
- A idoneidade do protocolo en relación cos obxectivos do estudo, xustificación dos riscos e molestias previsibles para o suxeito, así coma os beneficios esperados.
- Os principios éticos da Declaración de Helsinki vixente.
- Os Procedementos Normalizados de Traballo do Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para a realización do estudo polo/a investigador/a do centro:

Centros	Investigadores Principais
C.H. Universitario Lucus Augusti	Carlos González Juanatey

En Santiago de Compostela, a 25 de xuño de 2015

O secretario

NOMBRE VAZQUEZ
LAGO JUAN MANUEL
- NIF 44829259M

Firmado digitalmente por NOMBRE VAZQUEZ
LAGO JUAN MANUEL - NIF 44829259M
Número de identificación DNI: X-155,
ce=FNMT, ou=FNMT, Clase 2 CA, ou=501000161,
cn=NOMBRE VAZQUEZ LAGO JUAN MANUEL -
NIF 44829259M
Fecha: 2015.06.01 09:32:59 +02'00'

Juan M. Vázquez Lago



ANEXO 2: RESOLUCIÓN FAVORABLE DE LA CONVOCATORIA DE AYUDAS DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN LA XERENCIA DE XESTIÓN INTEGRADA DE LUGO, CERVO E MONFORTE AÑO 2015



CONVOCATORIA DE AYUDAS DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN LA XERENCIA DE XESTIÓN INTEGRADA DE LUGO, CERVO E MONFORTE

Resolución del Comité de Evaluación de las Ayudas de Proyectos de Investigación Biomédica en la Xerencia de Xestión Integrada de Lugo, Cervo y Monforte.

De acuerdo con las bases de la convocatoria, se constituye el Comité de Evaluación el día 07 de noviembre de 2014, formado por los siguientes miembros:

- José Castillo Sánchez, Director Científico del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Presidente.
- M^a Rosaura Leis Trabazo, nombrada por el Presidente de la Comisión.
- Juan Jesús Gómez-Reino, nombrado por el Presidente de la Comisión.
- Felipe Casanueva Freijo, nombrado por el Presidente del patronato de la Fundación Ramón Domínguez.
- Fernando Fernández Lamela, nombrado por el Vice-Presidente de la Fundación Ramón Domínguez.
- María Gómez-Reino Garrido, Directora de la Fundación Ramón Domínguez, Secretaria.

Una vez analizada toda la documentación aportada por los candidatos y consideradas las evaluaciones individuales y consensuadas de los miembros de la comisión, se decide por unanimidad conceder las ayudas a los siguientes candidatos:

CANDIDATOS	TÍTULO DEL PROYECTO	PUNTUACIÓN TOTAL
Carlos González Juanatey	Utilidad de la ecogafría carotídea en el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria y su posible valor pronóstico en pacientes con dolor torácico sometidos a ecocardiografía de esfuerzo.	103,8
Pablo Ignacio Varela Centelles	Conocimientos sobre cáncer oral y enfermedad periodontal en Galicia.	90,2
Rafael Golpe Gómez	Repercusión cardiovascular y respiratoria de la exposición al humo de biomasa (estudio LAREIRA).	80,4

Santiago de Compostela, 25 de noviembre de 2014


idiss
 Instituto de Investigación Sanitaria
 SANTIAGO DE COMPOSTELA
 José Castillo Sánchez
 Director Científico IDIS
 Presidente de la Comisión de Evaluación


 Fundación Ramón Domínguez
 I+D+i biosanitaria
 María Gómez-Reino Garrido
 Directora Fundación Ramón Domínguez
 Secretaria de la Comisión de Evaluación

ARTÍCULO 1

Franco-Gutiérrez et al. *Cardiovascular Ultrasound* (2018) 16:26
<https://doi.org/10.1186/s12947-018-0143-x>


Cardiovascular Ultrasound

RESEARCH

Open Access



Usefulness of carotid ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease in patients undergoing exercise echocardiography

Raúl Franco-Gutiérrez^{1*} , Alberto José Pérez-Pérez¹, Virginia Franco-Gutiérrez², Ana María Testa-Fernández¹, Rafael Carlos Vidal-Pérez¹, Manuel Lorenzo López-Reboiro³, Víctor Manuel Puebla-Rojo¹, Melisa Santás-Álvarez¹, María Generosa Crespo-Leiro^{4,5,6} and Carlos González-Juanatey¹

Abstract

Background: Relationship between carotid and coronary artery disease (CAD) in patients undergoing invasive and non-invasive test is unclear. The aim of the study is to evaluate whether carotid disease is associated with CAD in patients submitted to exercise echocardiography (EE) and if it improves the EE ability to predict CAD.

Methods: We retrospectively studied 156 subjects without previous vascular disease who underwent EE, carotid ultrasonography and coronary angiography between 2002 and 2013. Positive EE was defined as exercise induced wall motion abnormalities, carotid disease according to Mannheim and American Society of Echocardiography Consensus and significant CAD as stenosis $\geq 50\%$.

Results: Eighty-nine (57.1%) subjects had significant CAD. Factors associated with CAD in multivariate analysis were fasting plasma glucose (odds ratio [OR] 1.02, $p = 0.031$), pre-test probability of CAD $> 65\%$ (OR 3.71, $p < 0.001$), positive EE (OR 10.51, $p < 0.001$) and carotid plaque (CP) presence (OR 2.95, $p = 0.013$). There was neither statistical significant difference in area under the curve after addition of CP to EE results (0.77 versus 0.81, $p = 0.525$) nor sensitivity, specificity, predictive values or efficiency. CP presence reclassified as very high-risk according to Systematic COronary Risk Evaluation 13 patients (34.2%) with negative EE and 22 (33.3%) without CAD.

Conclusion: CP is associated with CAD in patients undergoing EE, however its addition to EE does not improve CAD prediction, probably due to insufficient statistical power. CP reclassified one third of patients to very high-risk category despite negative EE or CAD absence, these subjects benefit from aggressive primary prevention interventions.

Keywords: Stress echocardiography, Exercise test, Carotid artery disease, Coronary artery disease, Area under curve

Background

Ischaemic heart disease is a major problem due to its prevalence, health cost and mortality [1–3]. Stress echocardiography is a well-validated tool for diagnosis and risk stratification in patients with new onset chest pain, but it has some limitations that can impair its diagnostic capacity such as the dependence of pre-test probabilities

(PTP) of coronary artery disease (CAD), the need to achieve submaximal heart rate, the presence of suboptimal echocardiographic windows, the inability to detect non limiting flow coronary stenosis or pathologies that can produce wall motion abnormalities during exercise [2–4].

Carotid disease, defined as increased carotid intima-media thickness (CIMT) or the presence of atherosclerotic plaques (CP), has been associated with myocardial infarction, stroke and death [5–7]. Post-mortem studies have also demonstrated a correlation between carotid and CAD [8]. These findings encouraged

* Correspondence: raul.franco.gutierrez@sergas.es; raulfranco@yaho.es

¹Department of Cardiology, Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA), Avenida doctor Ulises Romero nº 1, 27003 Lugo, Spain
 Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

investigators to evaluate the possibility of using carotid disease in the diagnosis of CAD of patients undergoing invasive and non-invasive tests, however the studies published so far have shown inconsistent results [9–19]. In that sense a meta-analysis of 34 studies focused on the relation of CIMT with coronary atherosclerosis, 30 showed a positive but modest relationship with correlation positive coefficients between 0.12 and 0.51 with only one study being above 0.5 and some studies showed no relationship at all [19].

Our group has broad experience in the ultrasonographic assessment of carotid arteries, having demonstrated its usefulness as a marker of subclinical atherosclerosis in subjects with autoimmune diseases [20]. The studies mentioned before [5–8], along with our findings, led to the systematic use of carotid ultrasound in subjects with suspected CAD undergoing exercise echocardiography (EE) at our cardiovascular imaging laboratory since 2002. This approach has been endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) stable CAD guidelines as a IIa level C recommendation [2].

A clinical study was designed to evaluate if carotid disease is associated with significant CAD in patients with suspected ischaemic heart disease undergoing treadmill exercise stress echocardiography at our institution and if it improves the EE ability to predict significant CAD.

Methods

Study population

Between Jan. 1st 2002 and Dec. 31st 2013 4024 consecutive Caucasian subjects older than 18 years with suspected CAD underwent EE and carotid ultrasonography at our institution. Of them, 390 patients (9.7%) were also submitted to a coronary angiography. 234 patients (60%) were excluded: 29 (7.4%) due to prior stroke, transient ischaemic attack or peripheral artery disease and 205 due to prior CAD (52.6%) defined as previous myocardial infarction [21], coronary revascularization or angiographic documentation of any coronary stenosis $\geq 50\%$. All patients signed informed consent before testing. The study was approved by the Regional Ethics Committee.

Demographic, clinical, baseline echocardiography, carotid ultrasonography and stress testing data were collected. PTP of CAD and Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) were assessed according to current ESC guidelines [1, 2].

Treadmill exercise stress echocardiography

Treadmill exercise was the stress modality chosen using a Philips Sonos 5500 ultrasound machine between 2002 and 2005 and a Philips iE33 after 2005 (Philips Medical Systems).

Heart rate, blood pressure and 12-lead electrocardiogram were obtained at baseline and at each exercise

stage. EE was finished in case of physical exhaustion, disabling chest pain, significant arrhythmia and severe hypertensive or hypotensive response. Apical long-axis, apical 4- and 2-chamber and parasternal long- and short-axis views were obtained at rest, peak and immediately after exercise. Echocardiographic analysis was performed using a 17-segment model of the left ventricle to evaluate regional wall motion. Each segment was graded on a 4-point scale depending on its motion. Wall motion score index was calculated as the sum of the scores divided by the number of segments at rest and at peak exercise.

Ischaemic electrocardiographic abnormalities were defined as development of ST-segment deviation 80 msec after J point ≥ 1 mm. Echocardiographic ischaemia was defined as exercise induced new or worsening wall motion abnormalities, except worsening from akinesia to dyskinesia and isolated hypokinesia of the inferobasal segment. Extensive ischemia was defined as ischaemia involving ≥ 3 myocardial segments and multivessel ischemia as ischemia involving ≥ 2 different coronary territories [4].

Carotid ultrasonography

Carotid scans were performed immediately after stress testing in the same EE ultrasound equipment using a high-resolution, B-mode ultrasound system with a linear array (3–11 MHz) transducer. Measurement of the CIMT and CP definition were done following the ARIC protocol study [5] and expert consensus [22–25]. Semi-automated edge detection software was used (QLAB; Philips 110 Medical Systems, Andover, MA, USA).

Age- and sex-specific CIMT percentile values were obtained from previously published data in our country [26].

Both EE and carotid ultrasonography stored images were analysed by two imaging expert cardiologists blinded to angiography results. In case of disagreement a third expert was consulted.

Coronary angiography

The physician in charge of the patient carried out a coronary angiography considering the results of the EE and other conditions such as persistence of symptoms despite optimal medical treatment, patients' preferences and/or other clinical criteria. Coronary angiography was performed using standard technique. Significant angiographic disease was defined as stenosis $\geq 50\%$ by visual assessment in any major epicardial arteries or in their branches.

Coronary angiography analysis was similar to ultrasonography.

Statistical analysis

Categorical variables were reported as percentages and comparison between groups were based on chi-square or Fisher's exact tests. Continuous variables were reported as mean (standard deviation) or median [interquartile range] when their distribution departed from normal and differences were assessed via the unpaired *t* test or the Mann-Whitney U test where appropriate. Binary and continuous quantitative variables were compared using logistic binary regression. To create predictive models for the presence of significant CAD, backward stepwise binary logistic regression was used with an entry set at 0.2 significance level and a retention set of 0.1. A *p* value of <0.05 was considered statistically significant. ! *DT V2009.06.26** macro for SPSS Statistics (Autonomous University of Barcelona) and IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. (Armonk, NY) was used to calculate sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative predictive values (NPV), positive (PLR) and negative likelihood ratios (NLR) and efficiency of EE alone and combined with carotid ultrasonography. Area under the curve (AUC) was calculated by means of a receiver operating characteristic curve analysis; comparison between AUC was done by the DeLong method.

Results

One hundred fifty six patients were enrolled in the study. Mean age was 66.1 ± 10.4 years and 102 (65.4%) were men. There were no major complications during or after the tests.

Baseline characteristics are summarized in Table 1.

Prediction of CAD

Mean time between non-invasive tests and coronary angiography was 4.2 (3.2) months. Of the 156 patients 89 (57.1%) had significant CAD. This subgroup was older ($p = 0.045$), with male predominance ($p = 0.011$), had more frequently diabetes mellitus (DM), smoking habit ($p = 0.023$) and higher levels of fasting plasma glucose (FPG) ($p = 0.003$). Higher SCORE, PTP of CAD as well as positive EE and CP presence (all of them $p < 0.001$) were also significantly more frequent in patients with CAD.

In multivariate analysis FPG ($p = 0.031$), PTP > 65% ($p < 0.001$), positive EE ($p < 0.001$) and CP ($p = 0.013$) were predictors of significant CAD.

Comparisons of subgroups with and without significant CAD and multivariate analysis are represented in Tables 2 and 3 respectively.

Regarding the subgroup of 21 (13.6%) subjects with resting wall motion abnormalities 4 (19%) had global left ventricular hypokinesia. Of the 21 patients 17 (81.0%) developed worsening wall motion abnormalities during EE and all of them showed significant CAD in the angiography, 2 (9.5%) were defined as negative EE and did

not have significant CAD and 2 (9.5%) could not achieve submaximal predicted heart rate, both without significant CAD in the angiography.

AUC, sensitivity, specificity, predictive values, PLR and NLR and efficiency

AUC of EE alone was 0.77 (95% confidence interval [CI] 0.68–0.86), whereas AUC combining CP findings was 0.81 (95%CI 0.70–0.92) ($p = 0.525$). Results are summarized in Fig. 1 and Table 4.

Sensitivity, specificity, predictive values, PLR and NLR and efficiency of EE alone and EE combined with CP are also summarized in Table 4. Table 5 shows predictive values according to established intermediate PTP.

SCORE reclassification according to carotid ultrasound

According to European guidelines on cardiovascular disease prevention [1] 10 subjects (6.4%) had low-risk at the time of EE, 52 (33.3%) had moderate-risk, 47 (30.1%) had high-risk, 45 (28.8%) had very high-risk and 2 patients (1.3%) could not be classified. When carotid ultrasonography findings were applied 59 patients (37.8%) were reclassified as very high-risk according to CP presence. Focusing in the 62 patients with low or moderate SCORE risk, 28 (45.2%) had CP.

Of the 38 patients with negative EE 5 subjects (13.2%), 16 (42.1%), 10 (26.3%) and 7 (18.4%) had low, moderate, high and very high-risk respectively. Considering CP presence 13 patients (34.2%) were reclassified as very high-risk. Regarding the 21 patients with low or moderate SCORE risk and negative EE, 7 (33.3%) had CP being thereby considered as very high-risk.

Finally, of the 67 patients without CAD, 9 subjects (13.4%) had low-risk, 28 (41.8%) had moderate-risk, 19 (28.4%) had high-risk, 10 (14.9%) had very high-risk and 1 (1.5%) could not be classified. Considering CP results, 22 patients (33.3%) were classified as very high-risk despite normal angiography. Of the 37 patients without significant CAD initially classified as low or moderate SCORE risk 12 (32.4%) presented CP.

Discussion

This study correlates carotid disease with CAD in a real life cohort of patients without prior vascular disease undergoing EE. However, its addition to stress test does not improve CAD prediction by angiography. It is necessary to highlight the fact that nearly one third of patients with negative EE and without CAD are reclassified to high-risk group according to carotid ultrasonography findings.

Akosah et al. [13] found an association between carotid (CP or maximal CIMT ≥ 1 mm) and CAD in 236 patients referred for elective coronary angiography with a high NPV in case of both negative tests. However, only

Table 1 Baseline characteristics of patients

	Non-prior vascular disease (n = 156)
Age (years)	66.1 (10.4)
Male sex (%)	102 (65.4%)
Body mass index (Kg/m ²)	28.7 (4.0)
Hypertension	93 (59.6%)
Hypercholesterolemia	91 (58.3%)
DM	41 (26.3%)
Smoking habit	68 (43.6%)
Family history of premature CAD	22 (14.1%)
SCORE	
Low	10 (6.4%)
Moderate	52 (33.3%)
High	47 (30.1%)
Very high	45 (28.8%)
Chest pain	149 (95.5%)
Typical	82 (55.0%)
Atypical	65 (43.6%)
Non-anginal	2 (1.3%)
FPG levels (mg/dL)	114.3 (33.5)
GFR (ml/min/1.73 m ²)	78.3 (24.0)
Total Cholesterol levels (mg/dL)	189.2 (44.7)
Low-density lipoprotein levels (mg/dL)	114.4 (38.5)
High-density lipoprotein levels (mg/dL)	44.1 (11.7)
Triglyceride levels (mg/dL)	159.1 (94.1)
Drugs prior EE	
Beta-blockers	36 (23.1%)
Calcium channel blockers	40 (25.6%)
Nitrates	23 (14.7%)
Statins	68 (43.6%)
Antiplatelet drugs	51 (32.7%)
EE data	
Systolic BP (mmHg)	
Rest	141.5 (20.3)
Peak	184.9 (29.3)
Heart rate (beats/min)	
Rest	69.9 (13.1)
Peak	131.6 (18.6)
Rate-pressure (× 10 ³ mmHg beats/min)	
Rest	9.9 (2.5)
Peak	24.4 (5.6)
Exercise time (min)	6.9 (2.7)
Positive EE	93 (59.6%)
Negative EE	38 (24.4%)
Failure to achieve submaximal predicted heart rate	25 (16.0%)

Table 1 Baseline characteristics of patients (Continued)

	Non-prior vascular disease (n = 156)
Metabolic equivalents	7.5 (2.6)
Left ventricular ejection fraction (%)	
Rest	62.5 (7.1)
Peak	64.3 (12.4)
Resting wall motion abnormality	21 (13.6%)
Wall motion score index	
Rest	1.04 (0.17)
Peak	1.22 (0.28)
Carotid ultrasound data	
Mean CIMT (mm)	0.88 (0.19)
Mean CIMT percentile Spanish population	
≤ 25 th	18 (11.5%)
25 th - 75 th	40 (25.6%)
≥ 75 th	98 (62.8%)
CP	95 (60.9%)
Calcified CP	47 (30.5%)

BP Blood pressure, CAD coronary artery disease, CIMT carotid intima-media thickness, CP carotid plaque, DM diabetes mellitus, EE exercise echocardiography, FPG fasting plasma glucose, GFR glomerular filtration rate, SCORE European Systematic COronary Risk Evaluation

162 (68.6%) subjects had stress test performed (the type was not described in their study) with a low PPV (36%) and also 95%CI were not reported. Kanwar et al. [14] reported a study on 50 symptomatic patients without prior CAD who underwent coronary angiography after stress testing. CP, especially those with heterogeneous composition, irregular surface or calcification, was a predictor of significant CAD showing a NPV of 100% in patients with negative/equivocal stress test and CP absence. In contrast to our study, 28% were non-Caucasians and they used different modalities of stress imaging test with a high incidence (64%) of equivocal results. Coskun et al. [15] identified hypertension and CIMT ≥1 mm as predictors of significant CAD in patients without previous CAD or stroke, scheduled for coronary angiography after a positive stress test. Similarly to Akosah et al. [13], the PPV of the stress test was lower compared to our results (61%). Finally, Ahmadvazir et al. [16] identified PTP, positive stress test and presence of CP as predictors of significant CAD in 591 patients with suspected CAD undergoing stress echocardiography. As in previous studies, the NPV combining stress test and carotid ultrasonography was high (80%) and, in agreement with our findings, nearly one third of the patients were reclassified for risk score according to CP results. However, only 35% of their patients were Caucasian, exercise as stress method was only used in 62% and only 83 (14%) underwent coronary angiography and, similar to the other

Table 2 Clinical, demographic, exercise and carotid ultrasound data in the subgroup of patients with and without CAD

	CAD ≥ 50% (n = 89)	CAD < 50% (n = 67)	p value
Age	67.6 (9.2)	64.1 (11.6)	0.045
Male sex	66 (74.2%)	36 (53.7%)	0.011
Body mass index	29.1 (4.2)	28.1 (3.7)	0.134
Hypertension	55 (61.8%)	38 (56.7%)	0.621
Hypercholesterolemia	56 (62.9%)	35 (52.2%)	0.193
DM	31 (34.8%)	10 (14.9%)	0.006
Smoking habit	46 (51.7%)	18 (32.8%)	0.023
Family history of early CAD	14 (15.7%)	8 (11.9%)	0.643
FPG levels	120.7 (38.7)	105.7 (22.4)	0.03
Total Cholesterol levels	192.0 (47.5)	185.5 (40.8)	0.379
Low-density lipoprotein levels	117.2 (40.7)	110.7 (36.1)	0.308
High-density lipoprotein levels	43.0 (11.3)	45.6 (12.1)	0.168
Triglyceride levels	160.6 (91.1)	157.2 (98.7)	0.824
GFR	75.6 (23.2)	81.1 (24.7)	0.105
SCORE			< 0.001
Low	1 (1.1%)	9 (13.6%)	
Moderate	24 (27.3%)	28 (42.4%)	
High	28 (31.8%)	19 (28.8%)	
Very high	35 (39.8%)	10 (15.2%)	
PTP of CAD			< 0.001
< 15%	0 (0%)	3 (4.5%)	
15–65%	31 (34.8%)	42 (62.7%)	
65–85%	55 (61.8%)	22 (32.8%)	
> 85%	3 (3.4%)	0 (0%)	
Positive EE	73 (82.0%)	20 (29.9%)	< 0.001
Mean CIMT (mm)	0.88 (0.21)	0.89 (0.18)	0.926
CIMT > 0.9 mm	38 (42.7%)	31 (46.3%)	0.745
CIMT > 75 th percentile	52 (58.4%)	46 (68.7%)	0.242
CP	66 (74.2%)	29 (43.3%)	< 0.001
Calcified CP	32 (36.0%)	15 (22.4%)	0.079

PTP Pre-test probability. Rest of abbreviations as in Table 1

Table 3 Multivariate significant CAD analysis

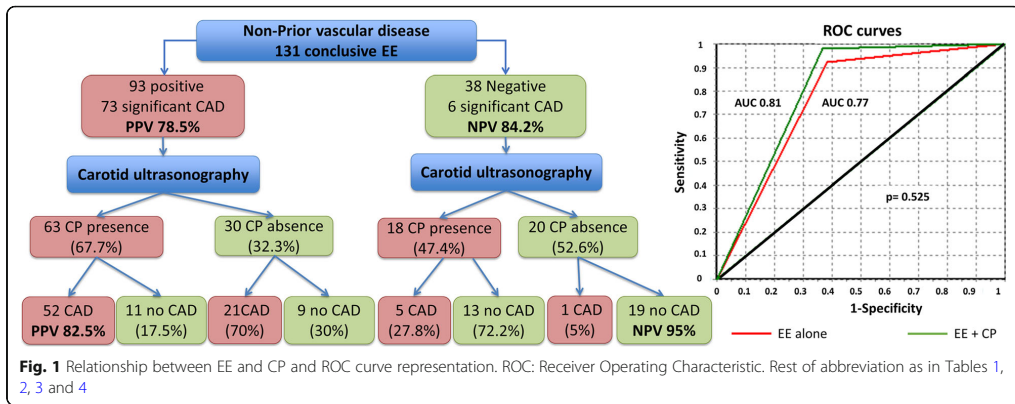
Variable	B	p value	OR	95% CI	
				Lower	Higher
Constant	-4.83	< 0.001	0.01		
Smoking habit	0.84	0.057	2.31	0.98	5.46
FPG	0.02	0.031	1.02	1.00	1.04
PTP of CAD > 65%	1.31	0.003	3.71	1.57	8.79
Positive EE	2.35	< 0.001	10.51	4.38	25.20
CP	1.08	0.013	2.95	1.25	6.93

CI confidence interval, OR odds ratio. Rest of abbreviations as in Tables 1 and 2

studies [13–15], CI or comparison between AUC were not reported. In contrast with previous results, Sachpekidis [17] did not find any statistical association between carotid and CAD (defined as positive dobutamine stress test) in 130 patients, 43% of them with previous CAD. However, the study population was small with only 38.5% yielding positive results, prior CAD could have hampered its findings and there was no comparison with angiography.

Atherosclerosis is a systemic disease and it is likely that patients with carotid disease also have CAD. This fact, as previously mentioned, was demonstrated in post-mortem studies [8] and in Bots' meta-analysis [19]. The highly variability of the association, with a correlation range between -0.04 - 0.51 in the aforementioned meta-analysis, could be due to methodological differences in carotid ultrasound assessment and/or variability in atherosclerosis development between the vascular territories [19]. According to European and American guidelines on the management of stable CAD [2, 3] PTP of CAD must be established and then a non-invasive test must be performed for diagnostic or prognostic purposes depending on the degree of PTP. Both agree that a history of cerebrovascular or peripheral artery disease increases the likelihood of CAD [2, 3].

In our study most of the patients (96.2%) had intermediate PTP and, most importantly, none of them had previous vascular or CAD. Predictors positively associated with significant CAD were positive EE (OR = 10.51), PTP > 65% (OR = 3.71), CP (OR = 2.95) and FPG levels (OR = 1.02). It is interesting to mention that other important risk factors associated with CAD such as hypertension, hypercholesterolemia, cholesterol levels or smoking habit [1–3] were not significantly associated with CAD in our study, this fact can be explained due to insufficient statistical power and due to treatment effect, for example 42 patients (47.2%) with significant CAD were taking statins at the time of EE performance while only 26 (38.8%) of subjects without CAD were taking them, also 56 (62.9%) subjects with significant CAD were on antihypertensive drugs compared to only 35 (52.2%) of patients without CAD. FPG not DM was associated with CAD, the reason may be because the development of macrovascular disease occurs with insulin resistance, prior to DM diagnosis [27]; high or very high-risk SCORE was not also associated with CAD, probably because it is not designed to estimate it, just the risk of a fatal atherosclerotic event [1]. Although CP is the third in order in multivariable analysis after positive EE and PTP of CAD > 65%, it increases by nearly 3 the likelihood of having significant CAD so carotid ultrasound could be useful in case of intermediate PTP, where diagnosis must be



confirmed, or in equivocal EE. Moreover, and similar to Ahmadvazir et al. [16], CP presence reclassified around one third of patients to a high-risk category despite a negative EE or a normal coronary angiography. This is a very remarkable finding because these subjects benefit from aggressive primary preventive therapies [1] and, although ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice establish atherosclerotic plaque detection by carotid artery scanning in cardiovascular risk assessment as a IIb class level of evidence B recommendation [1], considering previously mentioned studies [7, 16] it might be changed to a IIa recommendation. Finally, although CP is associated with significant CAD its addition to EE did not improve AUC ($p = 0.525$), predictive values, efficiency and likelihood ratios due to CI overlap. These facts can be explained by insufficient statistical power, however it is important to mention the markedly but statistically non-significant increase in both NPV, especially in the moderate and high PTP of CAD groups, and in the NLR. These findings, although non-significant, are consistent to Kanwar et al. [14] and Ahmadvazir et al. [16] studies where CI were not reported. In this sense we considered our study only as hypothesis generating and increasing sample could corroborate it. Although there is a study addressing the utility of carotid ultrasonography for selecting patients who do not require coronary angiography before heart valve surgery [28], in our study 25.8% of patients with significant

CAD did not have CP and 43.3% of patients without significant CAD have CP in the carotid ultrasonography. For that reason we consider non-invasive stress test as the first line test in symptomatic patients with intermediate PTP and carotid ultrasonography as an additional tool for decision making. Unlike Kanwar et al. [14] we did not specifically analysed CP morphology, nevertheless we did not find significant association between calcified CP and significant CAD, this fact can be related to insufficient sample size.

Our study has some limitations. First of all, it is a retrospective single institution study with a low recruitment rate and therefore it is hampered by the use of different equipments and methods of image storage. One alternative could be a multicentre prospective study. Secondly, not all subjects with exercise and carotid tests were submitted to angiography. As a consequence, there are few patients with a negative EE (24.4%) in the sample and prevalence of CAD could be higher in our group than in the global population. Ideally, all subjects scheduled for EE and carotid ultrasonography should undergo angiography. However, it seems unethical to submit to an invasive, ionizing radiation exposing and expensive procedure asymptomatic people after optimal lifestyle and pharmacological management without bad-prognosis EE. Other important limitation is that the coronary artery stenosis percentage was assessed visually and not by using more accurate tools such as intravascular ultrasound or optical coherence tomography or by physiological

Table 4 Sensitivity, specificity, predictive values, AUC and likelihood ratios for CAD diagnosis

Conclusive EE (N = 131)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95%CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Efficiency (95% CI)	AUC (95% CI)	PLR	NLR
EE	92.4% (84.4–96.5)	61.5% (48.0–73.5)	78.5% (69.1–85.6)	84.2% (69.6–92.6)	80.2% (72.5–86.1)	0.77 (0.68–0.86)	2.40	0.12
EE + CP	98.1% (90.1–99.7)	63.3% (45.5–78.1)	82.5% (71.4–90.0)	95.0% (76.4–99.1)	85.5% (76.4–91.5)	0.81 (0.70–0.92)	2.68	0.03

AUC area under the curve, NLR negative likelihood ratio, NPV negative predictive value, PLR positive likelihood ratio, PPV positive predictive value. Rest of abbreviations as in Tables 1, 2 and 3

Table 5 Predictive values for significant CAD prediction depending on its prevalence

Prevalence of CAD	PPV (95%CI)	NPV (95%CI)
EE alone		
15%	29.8% (23.0–37.6)	97.9% (95.0–99.0)
65%	81.7% (75.9–86.4)	81.4% (66.3–90.7)
85%	93.2% (90.6–95.1)	58.8% (39.1–76.1)
EE + CP		
15%	32.1% (22.8–43.1)	99.5% (96.4–99.9)
65%	83.3% (75.6–88.9)	94.8% (71.8–99.2)
85%	93.8% (90.4–96.0)	85.6% (45.5–97.7)

Abbreviations as in Table 4

assessment of CAD stenosis in the cardiac catheterization laboratory (fractional flow reserve). This is a consequence of a retrospective study design, when some techniques were not available at the time of the angiography performance and it also reflects the usual clinical practice where intermediate stenosis are treated in case of a positive stress test and the methods mentioned before are used according to interventional cardiologist criteria, if negative or no stress test available. Comparison between carotid ultrasound and intracoronary imaging techniques in case of normal angiography could have helped to establish a better correlation between carotid and coronary artery disease, however the aim of the study was to find an association between carotid disease and significant and possibly flow limiting epicardial coronary stenosis causing chest pain. It is also important to keep in mind that this is a real life cohort study and using intravascular ultrasound or optical coherence tomography in people without intermediate CAD increases the cost and the duration of the procedure. Finally, there are 13.6% of patients with resting wall motion abnormalities, but we must consider that there are several conditions other than ischemic heart disease, such as cardiac sarcoidosis, myocarditis or cardiomyopathies that can also cause them.

Conclusions

In conclusion, our study shows that carotid disease, in particular the presence of CP, is associated with significant CAD in patients submitted to EE. Its addition to EE does not improve sensitivity, specificity, predictive values, likelihood ratios, efficiency and AUC for significant CAD diagnosis; probably due to insufficient statistical power. However, CP reclassified one third of patients to very high-risk SCORE category despite a negative EE or CAD absence and these subjects benefit from aggressive primary prevention interventions.

Abbreviations

AUC: Area under the curve; BP: Blood pressure; CAD: Coronary artery disease; CI: Confidence interval; CIMT: Carotid intima-media thickness; CP: Carotid

plaque; DM: Diabetes mellitus; EE: Exercise echocardiography; ESC: European Society of Cardiology; FPG: Fasting plasma glucose; GFR: Glomerular filtration rate; NLR: Negative likelihood ratio; NPV: Negative predictive value; OR: Odds ratio; PLR: Positive likelihood ratio; PPV: Positive predictive value; PTP: Pre-test probability; ROC: Receiver Operating Characteristic; SCORE: European Systematic COronary Risk Evaluation.

Acknowledgements

The authors want to thank Miss Leonor Ortega Fernández for her assistance in data collection.

Funding

This research was supported by the "Fundación Ramón Domínguez para la Investigación, el Desarrollo y la Innovación biosanitaria", a non-profit foundation created by the merger of two Hospital Foundations: [Grant code ECOES].

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Author's contributions

RFG (first author, corresponding author) and CGJ conceived and designed the research, RFG performed statistical analysis, CGJ handled funding and supervision, RFG, VFG, LOF and MLLR acquired the data, RFG, VFG and AJPP drafted the manuscript, all authors made critical revision of the manuscript for key intellectual content, and final approval of the manuscript submitted was done by CGJ and RFG. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

The study has been approved by the Regional Ethics committee: "Comité Territorial de Ética de Investigación de Santiago-Lugo" with the committee's reference number 2015/270, and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Department of Cardiology, Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA), Avenida doctor Ulises Romero nº 1, 27003 Lugo, Spain. ²Department of Otolaryngology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Avenida Valdecilla nº 25, Santander 39008, Spain. ³Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA), Avenida doctor Ulises Romero nº 1, Lugo 27003, Spain. ⁴Department of Cardiology, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), As Xubias de Arriba nº 84, A Coruña 15006, Spain. ⁵Instituto de Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC), Xubias de Arriba nº 84, A Coruña 15006, Spain. ⁶Universidad de La Coruña (UDC), Calle de la Maestranza nº 9, A Coruña 15001, Spain.

Received: 30 July 2018 Accepted: 12 September 2018

Published online: 09 October 2018

References

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315–81.


2. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
3. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AAATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1929–49.
4. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:1021–41.
5. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987–1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146:483–94.
6. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115:459–67.
7. 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*. 2012;220:128–33.
8. Iwakiri T, Yano Y, Sato Y, Hatakeyama K, Marutsuka K, Fujimoto S, et al. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement as an indicator of generalized atherosclerosis: findings from autopsy analysis. *Atherosclerosis*. 2012;225:359–62.
9. Heuten H, Claeys M, Goovaerts J, Ennekens G, Bosmans J, Vrints C. Can measurement of the intima-media thickness of the carotid artery improve the diagnostic value of exercise stress tests? *Acta Cardiol*. 2006;61:501–5.
10. Schroeder B, Francis G, Leipsic J, Heilbron B, John Mancini GB, Taylor CM. Early atherosclerosis detection in asymptomatic patients: a comparison of carotid ultrasound, coronary artery calcium score, and coronary computed tomography angiography. *Can J Cardiol*. 2013;29:1687–94.
11. Teragawa H, Kato M, Kurokawa J, Yamagata T, Matsuura H, Chayama K. Usefulness of flow-mediated dilation of the brachial artery and/or the intima-media thickness of the carotid artery in predicting coronary narrowing in patients suspected of having coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2001;88:1147–51.
12. Nowak J, Nilsson T, Sylven C, Jogestrand T. Potential of carotid ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease: a comparison with exercise test and variance ECG. *Stroke*. 1998;29:439–46.
13. Akosah KO, McHugh VL, Barnhart SJ, Schaper AM, Mathiason MA, Perlock PA, et al. Carotid ultrasound for risk clarification in young to middle-aged adults undergoing elective coronary angiography. *Am J Hypertens*. 2006;19:1256–61.
14. Kanwar M, Rosman HS, Fozo PK, Fahmy S, Vikraman N, Gardin JM, et al. Usefulness of carotid ultrasound to improve the ability of stress testing to predict coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2007;99:1196–200.
15. Coskun U, Yildiz A, Esen OB, Baskurt M, Cakar MA, Klickesmez KO, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and coronary angiographic findings: a prospective study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:59.
16. Ahmadvazir S, Zacharias K, Shah BN, Pabla JS, Senior R. Role of simultaneous carotid ultrasound in patients undergoing stress echocardiography for assessment of chest pain with no previous history of coronary artery disease. *Am Heart J*. 2014;168:229–36.
17. Sachpekidis V, Bhan A, Paul M, Gianstefani S, Smith L, Reiken J, et al. The additive value of three-dimensional derived left atrial volume and carotid imaging in dobutamine stress echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12:46–53.
18. Djaberri R, Schuijff JD, de Koning EJ, Rabelink TJ, Smit JW, Kroft LJ, et al. Usefulness of carotid intima-media thickness in patients with diabetes mellitus as a predictor of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2009;104:1041–6.
19. Bots ML, Baldassarre D, Simon A, de Groot E, O’Leary DH, Riley W, et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *Eur Heart J*. 2007;28:398–406.
20. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, Garcia-Porrúa C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32: 1219–23.
21. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126: 2020–35.
22. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, 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 Echocardiogr*. 2008;21:93–111 quiz 189–190.
23. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 18:346–9.
24. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. 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.
25. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European stroke conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:290–6.
26. Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagana X, Martí R, et al. Carotid intima-media thickness in the Spanish population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012; 65:1086–93.
27. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*. 2016;133:2459–502.
28. Belhassen L, Carville C, Pelle G, Monin JL, Teiger E, Duval-Moulin AM, et al. Evaluation of carotid artery and aortic intima-media thickness measurements for exclusion of significant coronary atherosclerosis in patients scheduled for heart valve surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1139–44.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



ARTÍCULO 2


Received: 22 August 2018 | Revised: 30 October 2018 | Accepted: 4 December 2018

DOI: 10.1111/echo.14251

ORIGINAL INVESTIGATION

WILEY Echocardiography

Usefulness of carotid ultrasonography in the assessment of coronary artery disease extension in patients undergoing exercise echocardiography

Raúl Franco-Gutiérrez MD¹  | Alberto José Pérez-Pérez MD¹ | Virginia Franco-Gutiérrez MD, PhD² | Ana María Testa-Fernández MD¹ | Andrea López-López MD¹ | Ruth Pérez-Fernández MD³ | Manuel Lorenzo López-Reboiro MD⁴ | Margarita Regueiro-Abel MD¹ | María Generosa Crespo-Leiro MD, PhD⁵ | Carlos González-Juanatey MD, PhD¹

¹Department of Cardiology, Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA), Lugo, Spain

²Department of Otolaryngology, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, Santander, Spain

³Department of Cardiology, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), A Coruna, Spain

⁴Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA), Lugo, Spain

⁵Department of Cardiology, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), Instituto Investigación Biomedica A Coruña (INIBIC), Universidad da Coruña (UDC), A Coruna, Spain

Correspondence

Raúl Franco Gutiérrez, Department of Cardiology, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, Spain.

Emails: raul.franco.gutierrez@sergas.es; raulfrancogutierrez@yahoo.es.

Funding information

This work was supported by a nonprofit foundation grant of "Fundación Ramón Domínguez para la Investigación, el Desarrollo y la Innovación biosanitaria" placed in Santiago de Compostela (Spain).

Objectives: To evaluate whether carotid disease is associated with coronary artery disease (CAD) extension in patients undergoing treadmill exercise stress echocardiography (EE).

Methods: We retrospectively studied 156 patients without previous vascular disease who underwent EE, carotid ultrasonography, and coronary angiography between 2002 and 2013. Low-, intermediate-, and high-risk EE were defined as negative, localized ischemia, and multivessel/extensive ischemia EE respectively; carotid disease according to Mannheim and American Society of Echocardiography Consensus and CAD extension from zero to three vessel disease as stenosis $\geq 50\%$ by visual assessment.

Results: Of the 156 patients, 67 (42.9%), 43 (27.6%), 22 (14.1%), and 24 (15.4%) had zero, one, two, and three vessel disease respectively. Age ($P = 0.047$), male sex ($P = 0.010$), diabetes mellitus ($P = 0.039$), smoking habit ($P = 0.015$), fasting plasma glucose ($P = 0.021$), European Systematic COronary Risk Evaluation ($P = 0.003$), pretest CAD probability ($P = 0.003$), high-risk EE ($P < 0.001$), and carotid plaque presence (CP) ($P < 0.001$) were associated in univariate analysis with more extensive CAD. Predictors of CAD extension in multivariate analysis were high-risk EE (odds ratio [OR] 2.42, $P < 0.001$), CP presence (OR 1.75, $P = 0.004$), and pretest CAD probability $> 65\%$ (OR 1.49, $P = 0.023$). CP was also associated with multivessel CAD in the 53 patients with low- or intermediate-risk EE ($P = 0.001$).

Conclusions: CP is associated with CAD extension in patients with ischemic heart disease suspicion undergoing EE. Patients with CP could benefit from a more aggressive therapeutic strategy regarding patients without carotid disease and similar risk EE, especially in intermediate- and/or low-risk test where guidelines recommend initially optimal medical treatment.

KEY WORDS

carotid artery disease, coronary artery disease, exercise echocardiography

1 | INTRODUCTION

Carotid disease, defined as carotid intima-media thickness (CIMT) and/or the presence of plaques, has been associated in epidemiological studies with myocardial infarction, stroke, and death,^{1–5} and its study improves the ability of risk functions to predict cardiovascular events.^{6,7} It has also showed its utility for coronary artery disease (CAD) diagnosis in patients with ischemic heart disease suspicion scheduled for invasive and noninvasive diagnostic testing.^{8–22} In that sense, American and European guidelines on the management of stable CAD agree that a history of cerebrovascular or peripheral artery disease increases the likelihood of CAD^{23,24} and ultrasound assessment of the carotid arteries in patients with suspected CAD without known atherosclerotic disease is a grade IIa level C recommendation for diagnosis and preventive purposes in the European guidelines.²³ Once stable CAD diagnosis is established, patients should undergo event risk stratification based on clinical, echocardiographic, and noninvasive stress testing findings sometimes requiring coronary imaging techniques to assess anatomy.^{23,24} It has been convincingly demonstrated that the extent, the severity, and the location of CAD on coronary arteriography are important prognostic indicators in patients with angina.²⁵

Although there is a correlation between carotid disease and CAD presence and extension in post-mortem^{26–28} and invasive and noninvasive coronary angiography studies,^{12–22} there are no data in the scientific literature about the relation between CAD extension and carotid disease in patients undergoing noninvasive stress testing such as treadmill exercise stress echocardiography (EE). Moreover, although the American guidelines for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease mention peripheral artery disease as a prognostic risk factor for mortality in patients with stable CAD,²⁴ there is no clear recommendation regarding carotid ultrasound assessment for CAD prognosis or CAD extension in any of these guidelines.^{23,24}

Our group has broad experience in the ultrasonographic assessment of carotid arteries, having demonstrated its usefulness as a marker of subclinical atherosclerosis in subjects with several autoimmune diseases.^{29–31} The studies mentioned before,^{1–5,26–28} along with our findings, led to the systematic use of carotid ultrasound in subjects with suspected CAD undergoing exercise echocardiography (EE) in our cardiovascular imaging laboratory since 2002.

A clinical study was designed to evaluate whether carotid disease is associated with more extensive CAD, and subsequently with worse prognosis, in patients with suspected ischemic heart disease undergoing noninvasive stress test (treadmill exercise stress echocardiography) at our institution.

2 | METHODS

2.1 | Study design

Observational study of an historic cohort of patients who underwent EE, carotid ultrasound, and coronary angiography between 2002 and 2013.

2.2 | Study population

Between January 1, 2002, and December 31, 2013, 4024 consecutive Caucasian patients older than 18 years with suspected CAD underwent EE and carotid ultrasonography at our institution. Of them, 390 patients (9.7%) were also submitted to coronary angiography. A total of 234 patients (60%) were excluded: 29 (7.4%) due to prior stroke, transient ischemic attack, or peripheral artery disease and 205 due to prior CAD (52.6%) defined as previous myocardial infarction,³² prior coronary revascularization or angiographic documentation of any coronary stenosis equal or greater than 50%. All patients signed informed consent before testing. The study was approved by the Regional Ethics Committee.

Demographic, clinical, echocardiography, carotid ultrasonography, stress testing, and coronary angiography data were collected. Pretest probability (PTP) of CAD and European Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) were assessed according to current European Society of Cardiology guidelines.^{23,33}

2.3 | Treadmill exercise stress echocardiography

Treadmill exercise was the stress modality chosen using a Philips Sonos 5500 ultrasound machine between 2002 and 2005 and a Philips IE33 after 2005 (Philips Medical Systems).

Heart rate, blood pressure, and 12-lead electrocardiogram were obtained at baseline and at each stage of the exercise protocol. EE was terminated in case of extensive or multivessel ischemia, reaching maximal predicted heart rate, physical exhaustion, disabling chest pain, significant arrhythmia, and severe hypertensive or hypotensive response. Echocardiographic analysis was performed on a digital quad-screen display system. We used a 17-segment model of the left ventricle to evaluate regional wall motion. Each segment was graded on a 4-point scale according to its motion. Wall-motion score index was calculated as the sum of the scores divided by the number of segments at rest and at peak exercise. No ultrasound enhancing agents were used during EE.

Ischemic ECG abnormalities were defined as development of ST-segment deviation of 1 mm or more at 80 milliseconds after J point. Echocardiographic ischemia was defined as the development of new or worsening wall-motion abnormalities with exercise, except worsening from akinesia to dyskinesia, and isolated hypokinesia of the inferobasal segment. Extensive ischemia was defined as the development of new or worsening wall-motion abnormalities involving at least three myocardial segments. Multivessel ischemia was defined as ischemia involving two or more different territories.³⁴ According to American and European guidelines on stable CAD, high-risk EE was defined as multivessel or extensive ischemia, intermediate-risk as ischemia involving 2 or less myocardial segments of one territory, and low-risk EE as negative and equal or greater than submaximal stress test. Finally, patients with a negative EE not achieving submaximal predicted heart rate were not classified.^{23,24}

TABLE 1 Baseline characteristics of patients

Age (years) (SD)	66.1 (10.4)
Male sex (%)	102 (65.4%)
Body mass index (kg/m ²)	28.7 (4.0)
Hypertension	93 (59.6%)
Hypercholesterolemia	91 (58.3%)
Diabetes mellitus	41 (26.3%)
Smoking habit	68 (43.6%)
Family history of premature CAD	22 (14.1%)
Low SCORE risk	10 (6.4%)
Moderate SCORE risk	52 (33.3%)
High SCORE risk	47 (30.1%)
Very high SCORE risk	45 (28.8%)
Chest pain	149 (95.5%)
Fasting plasma glucose (mg/dL)	114.3 (33.5)
Glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m ²)	78.3 (24.0)
Total cholesterol (mg/dL)	189.2 (44.7)
Low-density lipoprotein (mg/dL)	114.4 (38.5)
High-density lipoprotein (mg/dL)	44.1 (11.7)
Triglycerides (mg/dL)	159.1 (94.1)
Beta-blockers	36 (23.1%)
Calcium channel blockers	40 (25.6%)
Nitrates	23 (14.7%)
Statins	68 (43.6%)
Antiplatelet drugs	51 (32.7%)

SD = standard deviation. Rest of the abbreviations has been previously used in the text.

2.4 | Carotid ultrasonography

Carotid scans were performed in the same EE ultrasound equipment using a high-resolution, B-mode ultrasound system with a linear array (3–11 MHz) transducer. Carotid plaque (CP) was computed as a binary variable and defined as a focal structure encroaching into the arterial lumen of at least 0.5 mm or 50% of the surrounding intima-media thickness value or demonstrates a thickness more than 1.5 mm as measured from the intima-lumen interface to the media-adventitia interface.^{35–38} CIMT measurements were done following the protocol used in the Atherosclerosis Risk in Communities Study at the beginning,² while later on the recommendations of the American Society of Echocardiography³⁸ and the Mannheim Consensus were followed.^{35–37} A software (Qlab; Philips 110 Medical Systems, Andover, MA, USA) analyzed the CIMT automatically at 64 points within a segment of 10 mm.

CIMT age and sex-specific percentile values were obtained from previously published data in our country.³⁹

Both EE and carotid ultrasonography stored images were analyzed by two imaging expert cardiologists blinded to angiography results. In case of disagreement, a third expert was consulted.

2.5 | Coronary angiography

The physician in charge of the patient carried out a coronary angiography considering the results of the EE and other conditions such as persistence of symptoms despite optimal medical treatment, patients' preferences, poor tolerance to anti-ischemic drugs, or multiple cardiovascular risk factors. Coronary angiography in multiple projections was performed by an interventional cardiologist using standard technique, and significant angiographic disease was defined as stenosis of at least 50% by visual assessment in any major epicardial artery or in their branches. The number of vessels with significant CAD was registered. Left main coronary artery disease was considered as a two vessel disease.

Coronary angiography analysis was similar to ultrasonography.

2.6 | Objectives

To determinate which are the predictors of CAD extension in patients with suspected ischemic heart disease undergoing EE at our institution and if there is any carotid ultrasound parameter included among them.

2.7 | Statistical analysis

Categorical variables were reported as percentages, and continuous variables were reported as mean (standard deviation) or median [interquartile range] when their distribution departed from normal. The number of affected vessels is a quantitative discrete variable which follows a Poisson distribution. Comparisons between this quantitative discrete variable (dependent) and categorical or binary variables were done by chi-square test or Fisher test if appropriate. Analysis of variance (ANOVA) test was used for comparisons between quantitative discrete and continuous variables in case of normal distribution and homoscedasticity. If variables did not fulfill ANOVA test criteria, a Kruskal–Wallis test was applied. Multivariate analysis was performed using Poisson regression or negative binomial regression in case of equidispersion absence. A *P* value of <0.05 was considered statistically significant. IBM SPSS Statistics for Windows, version 20.0. (Armonk, NY), was used for statistical analysis.

3 | RESULTS

3.1 | Baseline characteristics of patients

Mean age was 66.1 (10.4) years, and 102 (65.4%) were male sex. There were no major complications during or after the tests. Negative EE was found in 38 patients (24.4%) whereas 78 (50.0%) patients had high-risk EE, 15 (9.6%) patients had intermediate-risk EE, and 25 (16.0%) had a negative but lower than submaximal EE. Baseline characteristics of the 156 patients enrolled in the study are summarized in Tables 1 and 2.

TABLE 2 Exercise echocardiographic and carotid ultrasound data of the 156 patients

Systolic blood pressure (mm Hg)	
Rest	141.5 (20.3)
Peak	184.9 (29.3)
Heart rate (beats/min)	
Rest	69.9 (13.1)
Peak	131.6 (18.6)
Rate-pressure ($\times 10^3$ mm Hg beats/min)	
Rest	9.9 (2.5)
Peak	24.4 (5.6)
Exercise time (min)	
High-risk EE	78 (50.0%)
Intermediate-risk EE	15 (9.6%)
Low-risk EE	38 (24.4%)
Failure to achieve submaximal predicted heart rate	25 (16.0%)
Metabolic equivalents	
Rest	7.5 (2.6)
Left ventricular ejection fraction (%)	
Rest	62.5 (7.1)
Peak	64.3 (12.4)
Resting wall-motion abnormality	
Wall-motion score index	21 (13.6%)
Rest	1.04 (0.17)
Peak	1.22 (0.28)
Mean CIMT (mm)	
Mean CIMT percentile Spanish population	0.88 (0.19)
≤ 25 th	18 (11.5%)
25th–75th	40 (25.6%)
≥ 75 th	98 (62.8%)
CP	95 (60.9%)
Calcified CP	47 (30.1%)

The abbreviations have been used previously in the text.

3.2 | Predictors of CAD extension

Of the 156 patients, 67 (42.9%) did not have significant CAD, 43 (27.6%) had one vessel disease, 22 (14.1%) had two, and 24 (15.4%) had three vessel disease. Age ($P = 0.047$), male sex ($P = 0.010$), diabetes mellitus ($P = 0.039$), smoking habit ($P = 0.015$), fasting plasma glucose ($P = 0.021$), SCORE ($P = 0.033$), PTP of CAD ($P = 0.003$), high-risk EE, and CP ($P < 0.001$) were associated with more extensive CAD. Multivariate analysis identified high-risk EE ($P < 0.001$), CP ($P = 0.004$), and pretest probability of CAD $> 65\%$ ($P = 0.023$) as predictors of CAD extension.

Results are summarized in Tables 3 and 4.

Regarding EE results and significant CAD, 20 patients had a positive EE without significant CAD whereas six patients had a negative EE with significant CAD. Focusing in carotid parameters, there was no significant difference between true-positive and false-positive

subjects with a median CIMT of 0.88 [0.26] mm, 42 (57.5%) subjects with CIMT > 75 th percentile, 31 (42.5%) with CIMT > 0.9 mm, 52 (71.23%) patients with CP, and 27 (37.0%) with calcified CP in the true-positive group and a median CIMT of 0.90 [0.25] mm ($P = 0.715$), 12 (60.0%) subjects with CIMT > 75 th percentile ($P = 1.00$), 8 (40.0%) subjects with CIMT > 0.9 mm ($P = 1.00$), 11 (55.0%) patients with CP ($P = 0.186$), and 4 (20.0%) with calcified CP ($P = 0.188$) in the false-positive group. Carotid measurements were no significantly different between true-negative and false-negative EE patients with a median CIMT of 0.83 [0.25] mm, 23 (71.9%) patients with CIMT > 75 th, 13 (40.6%) with CIMT > 0.9 mm, 13 individuals (40.6%) with CP, and 7 (21.9%) with calcified CP in the true-negative EE compared with a median CIMT of 0.84 [0.25] mm ($P = 0.830$), 5 patients (83.3%) with CIMT > 75 th percentile ($P = 1.00$), 2 (33.3%) with CIMT > 0.9 mm ($P = 1.00$), 5 subjects (83.3%) with CP ($P = 0.083$), and 1 (16.7%) with calcified CP ($P = 1.00$) in the false-negative EE group.

3.3 | Subanalysis of patients with negative or localized ischemia EE

Of the 53 patients with negative or localized ischemia EE, 38 (71.7%), 8 (15.1%), 4 (7.5%), and 3 (5.7%) had 0, 1, 2, and 3 vessel disease, respectively. CIMT was not associated with the number of vessels affected in this subgroup of patients with an odds ratio (OR) of 1.66 and a 95% confidence interval (CI) of 0.13–21.05 ($P = 0.696$) in univariate analysis. CIMT > 0.9 mm and CIMT > 75 th percentile were also not associated with CAD extension in univariate analysis (OR 0.44, 95% CI 0.31–1.66, $P = 0.438$ and OR 0.60, 95% CI 0.27–1.32, $P = 0.206$, respectively). Conversely, CP was significantly associated with CAD extension (OR 2.19, 95% CI 1.51–3.18, $P < 0.001$). CP composition was also associated with multivessel disease, in that sense CP calcification was statistically associated with number of vessels affected (OR 4.50, 95% CI 1.99–10.19, $P < 0.001$).

Of the 38 patients without induced ischemia, 32 (84.2%) did not have significant CAD, 4 (10.5%) had 1 vessel disease, and 2 (5.3%) had 2 vessel disease. There was no statistical association between CIMT parameters and multivessel disease with an OR of 0.97, 95% CI 0.01–99.99, $P = 0.990$ for mean CIMT; OR of 2.50, 95% CI 0.31–20.32, $P = 0.391$ for CIMT > 75 th and OR 0.92, 95% CI 0.22–3.85, $P = 0.909$ for CIMT > 0.9 mm. There was a trend between CP presence and CAD extension in univariate analysis (OR 7.78, 95% CI 0.96–63.22, $P = 0.055$); however, there was no significant association between calcified CP and multivessel disease (OR 1.25, 95% CI 0.25–6.19, $P = 0.785$). Regarding the 18 patients with negative EE and CP, there was no difference in carotid parameters between the five patients with CAD and the 13 patients without CAD with a median CIMT of 0.92 [IR 0.24] mm vs 0.89 [0.16] mm ($P = 1.00$), 5 (100%) vs 9 (69.2%) subjects with CIMT > 75 th percentile ($P = 0.278$), 2 patients (40%) vs 7 (53.8%) with CIMT > 0.9 mm ($P = 1.00$), and one (20%) patient vs 7 (53.8%) with calcified CP (0.314), respectively.

Of the 15 patients with localized ischemia, 6 (40.0%) did not have significant CAD, 4 (26.7%) had 1 vessel disease, 2 (13.3%) had 2 vessel disease, and 3 (20.0%) had 3 vessel disease. Not CIMT (OR 0.97,

TABLE 3 Clinical, demographic, exercise, and carotid ultrasound data in the subgroup of zero to three vessel disease

Number of vessels	0 (n = 67)	1 (n = 43)	2 (n = 22)	3 (n = 24)	P value
Age [IR]	69.0 [19.8]	62.5 [16.8]	71.9 [9.7]	71.0 [10.0]	0.047
Male sex (%)	36 (53.7%)	36 (83.7%)	15 (68.2%)	15 (62.5)	0.010
Hypertension	38 (56.7%)	21 (48.8%)	17 (77.3%)	17 (70.8%)	0.084
Hypercholesterolemia	35 (52.2%)	29 (67.4%)	14 (63.6%)	13(54.2%)	0.400
Diabetes mellitus	10 (14.9%)	14 (32.6%)	8 (36.4%)	9 (60.0%)	0.039
Smoking habit	22 (32.8%)	24 (55.8%)	14 (63.6%)	8 (33.3%)	0.015
Family history of CAD	8 (11.9%)	7 (16.3%)	3 (13.6%)	4 (16.7%)	0.905
Body mass index (SD)	28.1 (3.7)	29.1 (4.1)	30.3 (4.8)	27.9 (4.0)	0.090
Fasting plasma glucose	108.0 (24.0)	113.0 (45.0)	128.5 (41.0)	129.0 (53.0)	0.021
Total cholesterol	185.5 (40.8)	193.9 (54.6)	196.1 (39.1)	185.0 (41.7)	0.657
Low-density lipoprotein	103.8 [58.9]	105.3 [68.5]	120.2 [61.3]	103.3 [35.9]	0.644
High-density lipoprotein	35.0 [15.0]	41.5 [13.0]	36.0 [14.0]	41.0 [11.0]	0.247
Triglycerides	148.0 [97.0]	167.0 [186]	157.5 [57.0]	118.0 [109.0]	0.436
Glomerular filtration rate	81.9 (24.7)	76.0 (22.8)	79.9 (29.7)	70.8 (15.7)	0.071
SCORE					
Low	9 (13.6%)	0	1 (4.6%)	0	0.033
Moderate	28 (42.4%)	10 (23.8%)	8 (36.4%)	6 (25.0%)	
High	19 (28.79%)	17 (40.5%)	3 (13.6%)	8 (33.3%)	
Very high	10 (15.2%)	15 (35.7%)	10 (45.5%)	10 (41.7%)	
PTP of significant CAD					
<15%	3 (4.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.003
15–65%	42 (62.7%)	16 (37.2%)	9 (40.9%)	6 (25.0%)	
65–85%	22 (32.8%)	25 (58.1%)	12 (54.6%)	18 (75.0%)	
>85%	0 (0%)	2 (4.7%)	1 (4.6%)	0 (0%)	
EE result					
High-risk	14 (20.9%)	29 (67.4%)	16 (72.7%)	19 (79.2%)	<0.001
Intermediate	6 (9.0%)	4 (9.3%)	2 (9.1%)	3 (12.5%)	
Low-risk	32 (47.8%)	4 (9.3%)	2 (9.1%)	0 (0%)	
Failure to achieve submaximal heart rate	15 (22.4%)	6 (14.0%)	2 (9.1%)	2 (8.3%)	
Mean CIMT	0.88 (0.18)	0.88 (0.20)	0.85 (0.22)	0.90 (0.20)	0.919
CIMT >0.9 mm	31 (46.3%)	18 (88.1%)	9 (40.9%)	11 (45.8%)	0.953
CIMT >75th percentile	46 (68.7%)	25 (58.1%)	14 (63.6%)	13 (54.2%)	0.541
CP	29 (43.3%)	30 (69.8%)	15 (65.2%)	21 (87.5%)	<0.001
Calcified CP	15 (22.7%)	15 (35.7%)	7 (31.8%)	10 (41.7%)	0.276

IR = interquartile range. The rest of abbreviations have been used previously in the text. Variable units are similar to Table 1 and 2.

TABLE 4 Multivariate CAD extension analysis

Variables	B	P value	OR	95% CI	
				Lower	Higher
Constant	-1.16	<0.001	0.31	0.20	0.48
High-risk EE	0.89	<0.001	2.42	1.69	3.49
CP	0.56	0.004	1.75	1.20	2.55
PTP of CAD >65%	0.40	0.023	1.49	1.06	2.10

CI = confidence interval; OR = odds ratio. The rest of abbreviations have been used previously in the text.

95% CI 0.05–20.15, $P = 0.950$) neither CIMT >75th (OR 0.61, 95% CI 0.23–1.61, $P = 0.320$) nor CIMT > 0.9 mm (OR 0.63, 95% CI 0.22–1.77, $P = 0.377$) were associated with number of vessels affected. CP presence was predictor of CAD extension in univariate analysis (OR 5.00, 95% CI 1.14–21.86, $P = 0.033$); calcified CP was also predictor of multivessel disease (OR 5.33, 95% CI 1.53–18.56, $P = 0.009$).

Due to the small sample size of patients with low- and/or intermediate-risk EE, no multivariate analysis was performed. Table 5 shows carotid ultrasonography characteristics in patients with negative or localized ischemia EE.

TABLE 5 Carotid ultrasonography characteristics in patients with negative or localized ischemia EE

Negative or localized ischemia EE (n = 53)					
Number of vessels	0 (n = 38)	1 (n = 8)	2 (n = 4)	3 (n = 3)	P value
Mean CIMT [IR]	0.86 [0.27]	0.81 [0.40]	0.86 [0.09]	0.85 [.]	0.696
CIMT >0.9 mm	16 (42.1%)	3 (37.5%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0.438
CIMT >75th percentile	27 (71.1%)	5 (62.5%)	3 (75.0%)	1 (33.3%)	0.206
CP	15 (39.5%)	5 (62.5%)	4 (100%)	3 (100%)	<0.001
Calcified CP	8 (21.1%)	1 (12.5%)	3 (75.0%)	3 (100%)	<0.001
Negative EE (N = 38)					
Number of vessels	0 (n = 32)	1 (n = 4)	2 (n = 2)	3 (n = 0)	P value
Mean CIMT [IR]	0.84 [0.25]	0.81 [0.33]	0.90 [.]	.	0.990
CIMT >0.9 mm	13 (40.6%)	1 (25.0%)	1 (50.0%)	.	0.909
CIMT >75th percentile	23 (71.9%)	3 (75.0%)	2 (100%)	.	0.391
CP	13 (40.6%)	3 (75.0%)	2 (100%)	.	0.055
Calcified CP	7 (21.9%)	0 (0%)	1 (50.0%)	.	0.785
Localized ischemia EE (n = 15)					
Number of vessels	0 (n = 6)	1 (n = 4)	2 (n = 2)	3 (n = 3)	P value
Mean CIMT [IR]	0.95 [0.40]	0.85 [0.77]	0.83 [.]	0.85 [.]	0.950
CIMT >0.9 mm	3 (50.0%)	2 (50.0%)	0 (0%)	1 (33.3%)	0.377
CIMT >75th percentile	4 (66.7%)	2 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (33.0%)	0.320
CP	2 (33.3%)	2 (50.0%)	2 (100%)	3 (100%)	0.033
Calcified CP	1 (16.7%)	1 (75.0%)	2 (100%)	3 (100%)	0.009

Abbreviations have been previously used in the text. Variable units are similar to Tables 1 and 2.

[.] means that there is not enough patients to provide an interquartile range.

4 | DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study which correlates carotid disease and a noninvasive stress test with CAD extension.

Cohen et al demonstrated a significant increasing trend in the percentage of subjects with CP as the number of vessels presenting with significant CAD measured by coronary computed tomography angiography in 150 patients increased. Conversely to our study, mean CIMT was significantly increased along with the number of affected vessels and CP characteristics were not analyzed. Like in our study, most of the patients were Caucasian and male sex; however, people were younger and cardiovascular risk factors were less prevalent. Moreover, 61% of the patients were asymptomatic and they did not include CAD extension in the multivariate analysis, just presence of at least one affected vessel. Finally, as in our research, they consider CAD extension and number of affected vessels without using angiographic scoring systems.¹² Guriacci et al studied 134 asymptomatic intermediate-risk patients scheduled for coronary computed tomography angiography and carotid ultrasonography. CP was a significant predictor of multivessel disease (defined as more than one affected coronary artery). Subjects were younger than our population, nearly 50% of them were women, and cardiovascular risk factors prevalence was different with more hypertension and dyslipidemia and less diabetes mellitus and smoking

habit. Finally, just as Cohen's study and ours, they considered the number of affected vessels and not angiographic scoring systems.¹⁴ Studies performed with invasive coronary angiography found a relationship between CAD extension, defined by the number of affected vessels or by angiographic scoring systems, and carotid disease, mostly CIMT, in patients suffering stable angina and/or acute coronary syndrome. However, the strength of this association was highly variable. This variability can be explained by the methodological differences in carotid measurement.¹⁵⁻²¹ Finally, Steinvil et al reported a significant association between carotid stenosis severity, not only CP presence, and CAD extension in 1405 symptomatic patients undergoing coronary angiography, but this association was poor ($r = 0.255$, $P < 0.001$). Similar to our study, patients were mostly men, mean age was in the sixth decade, and cardiovascular risk factors were also highly prevalent, unlike in our study, there were 23.7% of patients with previous myocardial infarction and 3.6% with prior stroke.²² Possible explanations to this poor correlation could be because Steinvil et al only took into account plaques which produced significant stenosis and not any plaque presence as we did. Secondly, as Bots et al in their meta-analysis⁴⁰ and necropsy studies suggested,²⁶⁻²⁸ there is a variability in atherosclerosis development between the different vascular territories.

Factors traditionally associated with CAD presence, CAD extension, or cardiovascular events such as positive EE (OR 2.43), pretest

probability of CAD (OR 1.51),^{23,24} and atherosclerosis in other territories, among it CP (OR 1.75),^{26–28} were associated in our study with the number of coronary vessels affected. It is interesting to mention that traditional cardiovascular risk factors and cholesterol or fasting plasma glucose levels were not significantly associated with multivessel CAD. Possible explanations are insufficient statistical power and confounding effect of treatment; in that sense, 42 patients (47.2%) with significant CAD were taking statins at the time of EE performance while only 26 (38.8%) of subjects without CAD were taking them, also 56 (62.9%) subjects with significant CAD were on antihypertensive drugs compared to only 35 (52.2%) of patients without CAD.

Pathological studies indicate that CIMT mainly represents hypertensive medial hypertrophy or thickening of smooth muscle in the media, whereas CP probably represents a later stage of atherogenesis related to inflammation, endothelial dysfunction, oxidative stress, and smooth muscle cell proliferation,^{4,37} for that reason CP is now recognized as better predictor for CAD presence and events than CIMT.⁴ A similar theory can explain why CP, and not CIMT, predicts CAD extension in our study. It is important to highlight that subclinical carotid atherosclerosis and CP composition are significantly associated with CAD extension in the subgroup with negative or localized ischemia EE, with 25.9% of multivessel disease in the CP presence group vs 0% in the CP absence group and 40.0% in the calcified CP group vs 2.6% in the calcified CP absence group. When both groups are individually analyzed, there is a trend toward more extensive CAD in patients with negative EE and CP presence ($P = 0.055$) with 11.1% of patients with 2 vessel disease in the CP and negative EE group compared to 0% in the group without CP also we found no significant association between calcified CP and multivessel disease ($P = 0.785$), both facts can be explained by insufficient statistical power and further studies with more subjects are needed to assess the utility of carotid ultrasonography in negative EE. However, it is also important to emphasize that there were no patients with negative EE and three vessel disease thus confirming the prognostic utility of a negative EE. Focusing on the localized ischemia EE group, CP presence and calcified CP were significantly associated to CAD extension with 55.6% of multivessel disease in the group with CP compared to 0% in the group without CP and 71.4% of multivessel disease in the calcified CP group vs 0% in the group without CP. A possible explanation to the fact that calcified CP was not associated with CAD extension in global population but in certain subgroups might be, as previously mentioned, due to the heterogeneous atherosclerosis development in the different territories.^{26–28,40} The association of CP with CAD extension in people with negative or intermediate-risk EE is a very remarkable finding because guidelines on the management of stable CAD recommend initially optimal medical treatment considering angiography depending on several clinical, echocardiographic, and noninvasive stress test risk factors.^{23,24} In that sense, and as American guideline reflects,²⁴ peripheral artery disease defined as CP presence could be incorporated as one of these factors.

Our study has some limitations. First of all, it is a retrospective single institution study with low recruitment rate, and therefore, it is

hampered by the use of different equipment and methods of image storage. Due to the fact that the number of patients without previous vascular disease submitted to EE and coronary angiography yearly is low, one possible solution could be to perform a multicentre study. Secondly, not all subjects with exercise and carotid tests were submitted to angiography. As a consequence, there are few patients with a negative or localized ischemia EE (34.0%) in the sample, which are the subgroups of low and intermediate risk and consequently the subjects of interest, and prevalence of CAD could be higher in our group than in the global population because physicians tend to perform a coronary angiography in patients with persistent symptoms and/or high-risk noninvasive test. Ideally, all subjects scheduled for EE and carotid ultrasonography should undergo angiography. However, it seems unethical to perform an invasive, ionizing radiation exposing, and expensive procedure in asymptomatic people after optimal treatment without a bad-prognosis EE, and according to multivariable analysis, CP seems to predict CAD extension regardless EE result. In this sense, we consider our study only as hypothesis generating and further studies focusing in negative or/and intermediate-risk EE with more patients should be done. Thirdly, the coronary artery stenosis percentage was assessed visually and not by using more accurate tools (intravascular ultrasound or optical coherence tomography) or by means of physiological assessment of CAD stenosis in the cardiac catheterization laboratory (fractional flow reserve) but this is also a consequence of a retrospective study design (some techniques were not available at the time of the angiography performance) and reflects the usual clinical practice in catheterization laboratories where intermediate stenosis is only treated if there is evidence of ischemia in a previously performed stress test and the methods mentioned above are seldom used in case of negative stress test or at the interventional cardiologist criteria in case of no prior stress test available. Finally, we did not use an angiographic score to quantify myocardium at risk, just the number of affected vessels.

5 | CONCLUSIONS

In conclusion, carotid disease measured as CP is associated with CAD extension in patients with ischemic heart disease suspicion undergoing EE. Patients with CP could benefit from a more aggressive therapeutic strategy regarding patients without carotid disease and similar EE results, especially in intermediate- and/or low-risk EE where guidelines recommend initially optimal medical treatment.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors want to thank Miss Leonor Ortega Fernández for her assistance in data collection.

ORCID

Raúl Franco-Gutiérrez  <https://orcid.org/0000-0002-6272-2717>

REFERENCES

- Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007;116:32–38.
- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146:483–494.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115:459–467.
- 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*. 2012;220:128–133.
- Baber U, Mehran R, Sartori S, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the Biolmage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1065–1074.
- Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, et al. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart*. 2012;98:177–184.
- Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015;131:2104–2113.
- Nowak J, Nilsson T, Sylven C, et al. Potential of carotid ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease: a comparison with exercise test and variance ECG. *Stroke*. 1998;29:439–446.
- Akosah KO, McHugh VL, Barnhart SI, et al. Carotid ultrasound for risk clarification in young to middle-aged adults undergoing elective coronary angiography. *Am J Hypertens*. 2006;19:1256–1261.
- Kanwar M, Rosman HS, Fozo PK, et al. Usefulness of carotid ultrasound to improve the ability of stress testing to predict coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2007;99:1196–1200.
- Ahmadvazir S, Zacharias K, Shah BN, et al. Role of simultaneous carotid ultrasound in patients undergoing stress echocardiography for assessment of chest pain with no previous history of coronary artery disease. *Am Heart J*. 2014;168:229–236.
- Cohen GI, Aboufakher R, Bess R, et al. Relationship between carotid disease on ultrasound and coronary disease on CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:1160–1167.
- Guaricci AI, Arcadi T, Brunetti ND, et al. Carotid intima media thickness and coronary atherosclerosis linkage in symptomatic intermediate risk patients evaluated by coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiol*. 2014;176:988–993.
- Guaricci AI, Pontone G, Fusini L, et al. Additional value of inflammatory biomarkers and carotid artery disease in prediction of significant coronary artery disease as assessed by coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:1049–1056.
- Geroulakos G, O'Gorman DJ, Kalodiki E, et al. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1994;15:781–785.
- Adams MR, Nakagomi A, Keech A, et al. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation*. 1995;92:2127–2134.
- Visona A, Pesavento R, Lusiani L, et al. Intimal medial thickening of common carotid artery as indicator of coronary artery disease. *Angiology*. 1996;47:61–66.
- Graner M, Varpula M, Kahri J, et al. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2006;97:624–629.
- Coskun U, Yildiz A, Esen OB, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and coronary angiographic findings: a prospective study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:59.
- Ciccone MM, Scicchitano P, Zito A, et al. Correlation between coronary artery disease severity, left ventricular mass index and carotid intima media thickness, assessed by radio-frequency. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9:32.
- George JM, Bhat R, Pai KM, et al. The carotid intima media thickness: a predictor of the clinical coronary events. *J Clin Diagn Res*. 2013;7:1082–1085.
- Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, et al. Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:779–783.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126:e354–e471.
- Emond M, Mock MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994;90:2645–2657.
- Mitchell JR, Schwartz CJ. Relationship between arterial disease in different sites. A study of the aorta and coronary, carotid, and iliac arteries. *Br Med J* 1962;1:1293–1301.
- Iwakiri T, Yano Y, Sato Y, et al. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement as an indicator of generalized atherosclerosis: findings from autopsy analysis. *Atherosclerosis*. 2012;225:359–362.
- Sternby NH. Atherosclerosis in a defined population. An autopsy survey in Malmo, Sweden. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1968;Suppl 194:5 + .
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, et al. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1219–1223.
- Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, et al. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1074–1080.
- Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, et al. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38:366–371.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:2020–2035.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.

34. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, et al. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:1021–1041.
35. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:346–349.
36. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. 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.
37. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:290–296.
38. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, 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 Echocardiogr* 2008;21:93–111; quiz 189-190.
39. Grau M, Subirana I, Agis D, et al. Carotid intima-media thickness in the Spanish population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:1086–1093.
40. Bots ML, Baldassarre D, Simon A, et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *Eur Heart J*. 2007;28:398–406.

How to cite this article: Franco-Gutiérrez R, Pérez-Pérez AJ, Franco-Gutiérrez V, et al. Usefulness of carotid ultrasonography in the assessment of coronary artery disease extension in patients undergoing exercise echocardiography. *Echocardiography*. 2018;00:1–9. <https://doi.org/10.1111/echo.14251>

ARTÍCULO 3

Archivos
de Cardiología
de México

CLINICAL INVESTIGATION

Carotid plaque is a predictor of major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients undergoing coronary angiography

La presencia de placa carotídea es predictor de eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares en sujetos sometidos a coronariografía

Raúl Franco-Gutiérrez^{1*}, Alberto J. Pérez-Pérez¹, Virginia Franco-Gutiérrez², Raymundo Ocaranza-Sánchez¹, Ana Testa-Fernández¹, Manuel L. López-Reboiro³, Andrea López-López¹, Melisa Santás-Álvarez¹, María Generosa Crespo-Leiro⁴ and Carlos González-Juanatey¹

¹Department of Cardiology, Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA), Lugo, Spain; ²Department of Otolaryngology, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, Santander, Spain; ³Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA), Lugo, Spain; ⁴Department of Cardiology, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), Instituto Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC), Universidad da Coruña (UDC), A Coruña, Spain

Abstract

Introduction: Carotid disease, measured as carotid intima-media thickness (CIMT) and carotid plaque (CP), is associated with major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) in people without the previous atherosclerotic disease; however, there are few published data in patients undergoing coronary angiography. The aim of the study is to determine if the carotid disease is associated with MACCE after coronary angiography. **Methods:** A total of 390 consecutive patients underwent coronary angiography after exercise echocardiography and carotid ultrasonography between 2002 and 2013. MACCE was defined as stroke, myocardial infarction due to atherosclerosis progression or death due to a stroke or cardiac event. **Results:** Two patients were lost (0.5%). During a mean follow-up of 6.0 years (standard deviation of 2.9), 52 patients (13.4%) suffered MACCE. 1, 5, and 10 years, event-free survival was 96.4% (1.0), 88.7% (1.7), and 81.4% (2.8), respectively. Event rates at 10 years were higher in the CP group (23.2% vs. 10.2%, $p = 0.013$) and in the CIMT > 0.9 mm group (25.9% vs. 13.3%, $p = 0.023$). Multivariate analysis showed smoking habit (hazard ratio [HR] 2.51, 95% confidence interval [CI] 1.36-4.62, $p = 0.003$), glomerular filtration rate (HR 0.98, 95% CI 0.98-0.99), aortic stenosis (HR 2.99, 95% CI 1.24-7.21, $p = 0.014$), incomplete/no coronary revascularization (HR 1.97, 95% CI 1.06-3.67, $p = 0.033$), insulin treatment (HR 2.63, 95% CI 1.30-5.31, $p = 0.006$), and CP (HR 2.36, 95% CI 1.02-5.44, $p = 0.044$) as predictors of MACCE. **Conclusions:** CP is an independent predictor of MACCE in patients undergoing coronary angiography.

Key words: Carotid ultrasonography. Carotid plaque. Coronary artery disease. Major adverse cardiac and cerebrovascular events. Spain.

Correspondence:

*Raúl Franco Gutiérrez

E-mail: raul.franco.gutierrez@sergas.es

1405-9940 © 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 05-07-2018

Date of acceptance: 07-09-2018

DOI: 10.24875/ACM.M19000015

Available online: 19-03-2019

Arch Cardiol Mex. 2019;89(1):5-11

www.archivoscardiologia.com

Arch Cardiol Mex. 2019;89

Resumen

La enfermedad carotídea, definida como grosor de íntima media (GIMC) y placa (PC), se asocia con eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares (EACC) en sujetos sin aterosclerosis previa; sin embargo hay pocos datos en pacientes sometidos a coronariografía. El objetivo del estudio es determinar si la enfermedad carotídea se asocia a EACC en pacientes remitidos a coronariografía. **Métodos:** Entre 2002 y 2013 390 pacientes fueron sometidos a coronariografía tras ecocardiograma de esfuerzo y ecografía carotídea. Se definió EACC como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio por progresión aterosclerótica o muerte por accidente cerebrovascular o causa cardíaca. **Resultados:** Durante un seguimiento medio de 6 años (desviación estándar 2, 9) se registraron 2 pérdidas y 52 eventos (13,4%). La supervivencia media libre de eventos a uno, cinco y diez años fue 96.4% (1.0), 88.7% (1.7) y 81.4% (2.8). Hubo mayor número de eventos a 10 años en el grupo de PC (23.2% frente 10.2%, $p = 0.013$) y GIMC > 0.9 mm (25,9% frente 13.3%, $p = 0.023$). En el análisis multivariado los predictores de EACC fueron tabaquismo (hazard ratio [HR] 2.51, intervalo de confianza [IC] al 95% 1.36-4.62, $p = 0.003$), filtrado glomerular renal (HR 0.98 IC95% 0.98-0.99), estenosis aórtica (HR 2.99, IC 95% 1.24-7.21, $p = 0.014$), revascularización incompleta/no revascularización (HR 1.97, IC 95% 1.06-3.67, $p = 0.033$), tratamiento con insulina (HR 2.63, IC 95% 1.30-5.31, $p = 0.006$) y PC (HR 2.36, 95%CI 1.02-5.44, $p = 0.044$). **Conclusiones:** La PC es un predictor independiente de EACC en pacientes sometidos a coronariografía.

Palabras clave: Ecografía carotídea. Placa carotídea. Enfermedad arterial coronaria. Eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares. España.

Introduction

There is well-documented evidence for atherosclerosis as a systemic disorder¹⁻¹². Postmortem studies have shown a strong correlation between carotid and coronary artery disease (CAD)¹⁻³. In the same line, carotid intima-media thickness (CIMT) and/or the presence of plaque carotid plaque (CP) have been identified as independent predictors of myocardial infarction (MI), stroke and death in asymptomatic and presumably healthy patients⁴⁻¹² improving the ability of risk functions to predict cardiovascular events¹³.

Conversely to people without previous cardiovascular disease, there are few studies correlating carotid disease and new cardiovascular events in patients with ischemic heart disease, some of them showing contradictory results¹⁴⁻²⁰.

The aim of our study is to ascertain whether the carotid disease is a predictor of major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) in patients undergoing a coronary angiography regarding previous treadmill exercise stress echocardiography results.

Methods

Study population

This is a single-center retrospective study of patients submitted to coronary angiography after treadmill exercise stress echocardiography and carotid ultrasound were performed. From January 1, 2002, to December 31, 2013, 390 consecutive Caucasian patients older than

18 years with suspected CAD underwent coronary angiography in multiple projections using standard technique regarding exercise echocardiography results and physician's in charge of the patient criteria, mainly due to the persistence of symptoms. All patients signed an informed consent before testing. The study was approved by the Regional Ethics Committee.

Demographic, clinical, rest and exercise echocardiography, carotid, angiography, and treatment data were collected. Prior CAD was defined as previous MI²¹, coronary revascularization, or angiographic documentation of any coronary stenosis $\geq 50\%$. Prior vascular disease was defined as prior CAD, stroke, transient ischemic attack or peripheral artery disease.

Rest and treadmill exercise stress echocardiography

Rest and exercise echocardiography was carried out according to the current European and American guidelines at the time of their performance²²⁻²⁴.

Carotid ultrasonography

Carotid scans were performed immediately after stress test with the same exercise echocardiography ultrasound equipment using a high-resolution, non-harmonic B-mode ultrasound system (Philips Sonos 5500 between 2002 and 2005 and Philips iE33 after 2005; Philips Medical Systems) with a linear array (3-11 MHz) transducer. CP was defined as a focal structure encroaching into the

arterial lumen by > 0.5 mm, a distinct area of CIMT $> 50\%$ than the adjacent wall or CIMT > 1.5 mm²⁵⁻²⁸. CIMT was assessed as stated by the atherosclerosis risk in communities study⁶ and current guidelines²⁵⁻²⁸ using a semi-automated edge detection algorithm (Qlab; Philips 110 Medical Systems, Andover, MA, USA).

CIMT age- and sex-specific percentile values were defined according to previously published data in our country²⁹.

Carotid ultrasonography stored images were retrospectively analyzed by two imaging expert cardiologists blinded to MACCE. In case of disagreement, a third expert was consulted.

Coronary angiography

The significant angiographic disease was defined as stenosis $\geq 50\%$ by visual assessment in any major epicardial arteries or their branches. CAD treatment was recorded as medical, balloon percutaneous coronary intervention (PCI), bare metal and drug-eluting stent PCI or coronary artery bypass grafting (CABG). Complete revascularization was defined as the treatment of any significant CAD in vessels ≥ 1.5 mm as estimated on the diagnostic angiogram during the local Heart Team conference.

Follow-up and end point

Follow-up data were obtained from the hospital database, medical records, and death certificates. In case of doubt, the Regional Mortality Registry was consulted. MACCE was defined as MI due to atherosclerosis progression, stroke and death due to MI, stroke, life-threatening arrhythmias, cardiac arrest or unexpected and otherwise-unexplained sudden death. MI was defined as specified by the third universal definition of MI expert consensus document²¹. Patients with MI due to in-stent restenosis or thrombosis were censored at the time of the event. Stroke was defined as a loss of neurological function caused by an ischemic event, lasting for >24 h or leaving residual signs.

Statistical analysis

Categorical variables were reported as percentages and continuous variables as mean (standard deviation) when they are normally distributed or median (interquartile range) when their distribution departed from normal.

Cumulative events curves were calculated by Kaplan–Meier method and compared by log rank test.

Table 1. Clinical and biochemical baseline characteristics of enrolled patients

Variable	All patients n=390 (%)
Age (years)	66.0 (10.5)
Male sex (%)	296 (75.9)
BMI (Kg/m ²)	28.4 (3.9)
Hypertension	239 (61.3)
Hypercholesterolemia	245 (62.8)
Diabetes mellitus	131 (33.6)
Smoking habit	191 (49.0)
Family history of premature CAD	44 (11.3)
Obesity (BMI ≥ 30 Kg/m ²)	116 (29.7)
Atrial fibrillation	37 (9.5)
Prior CAD	205 (52.6)
Prior vascular disease	234 (60.0)
Chest pain	341 (87.4)
Fasting plasma glucose (mg/dL)	114.1 (33.0)
GFR (ml/min/1.73 m ²)	77.0 (24.1)
Total Cholesterol (mg/dL)	175.9 (44.5)
Low-density lipoprotein (mg/dL)	104.7 (36.2)
High-density lipoprotein (mg/dL)	41.6 (11.0)
Triglycerides	152.9 (106.9)

BMI: body mass index, CAD: coronary artery disease, GFR: glomerular filtration rate.

Cox's proportional hazards models were performed for univariate and multivariate analysis of the endpoint. In multivariate analysis, backward stepwise selection was used with an entry set at 0.2 significance level and a retention set of 0.1. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

The statistical analysis was carried out with IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. (Armonk, NY).

Results

Of all patients, 2 (0.5%) were lost during follow-up. Baseline characteristics of subjects are summarized in tables 1 and 2.

Outcomes

During a mean follow up of 6.0 (2.9) years, 60 patients deceased (15.5%). The causes of death were

Table 2. Echocardiographic, carotid and angiographic baseline characteristics and medical treatment at discharge

Variable	All patients n=390 (%)
Left ventricular ejection fraction (%)	60.4 (8.49)
Left ventricular ejection fraction < 50%	42 (10.8)
Mitral valve regurgitation	239 (61.3)
Aortic valve stenosis	20 (5.1)
Aortic valve regurgitation	131 (33.6)
Positive stress echocardiography	283 (72.6)
Metabolic equivalents	7.46 (2.8)
Mean CIMT (mm)	0.88 (0.21)
CIMT > 0.9mm	171 (43.8)
Mean CIMT percentile ≥ 75 th	236 (60.5)
CP	273 (70.0)
CAD ≥ 50%	295 (75.6)
1 vessel	115 (29.5)
2 vessels	89 (22.8)
3 vessels	91 (23.4)
PCI	165 (42.3)
CABG	31 (10.5)
Incomplete/no revascularization	191 (49.0)
Beta-blockers	315 (80.8)
Calcium channel blockers	89 (22.8)
Nitrates	132 (33.8)
Statins	349 (89.5)
Ezetimibe	22 (5.6)
Antidiabetic drugs	79 (20.3)
Insulin	35 (9)
Antiplatelet drugs	351 (90.0)
Oral anticoagulants drugs	29 (7.4)

CABG: coronary artery bypass grafting, CAD: coronary artery disease, CIMT: carotid intima-media thickness, CP: carotid plaque, PCI: percutaneous coronary intervention

non-cardiovascular events (fundamentally neoplasms) in 28 patients (46.7%), sudden death in 17 subjects (28.3%), MI in 5 patients (8.3%), heart failure in 5 patients (8.3%), arrhythmia in 3 patients (5%), and stroke in 2 patients (3.3%). MI was diagnosed in 42 patients (10.8%), 16 of them related to in-stent restenosis or thrombosis, and 12 patients suffered stroke (3.1%).

In the subgroup of 67 patients without significant CAD and previous vascular disease 29 subjects (43.28%) had CP in carotid ultrasonography. Neither AMI nor deaths were observed, just one stroke was reported in the subgroup of patients with CP.

MACCE was recorded in 52 subjects (13.4%). Mean annual event rate was 2.1%. Kaplan–Meier event-free survival was 96.4% (1.0) at 1 year, 88.72% (1.7) at 5 years, and 81.35% (2.8) at 10 years.

MACCE was higher in CIMT > 0.9 mm group with a mean annual event rate of 1.7% in the CIMT ≤ 0.9 mm compared to 2.7% in the CIMT > 0.9 mm group. Cumulative incidence of MACCE was 1.9%, 7.8%, and 13.3% versus 5.9%, 15.8, and 25.9% ($p = 0.023$) at 1, 5, and 10 years, respectively. CP presence was also predictor of MACCE with a mean annual event rate of 0.8% and cumulative incidence of 2.6%, 7.1 and 10.2% at 1, 5, and 10 years in the CP absence group and a mean annual event rate of 2.8% and cumulative incidence of MACCE at 1, 5, and 10 years of 4.1%, 13.2%, and 23.2% in the CP presence group ($p = 0.013$). Fig. 1 represents cumulative incidence of MACCE depending on carotid ultrasound characteristics.

Predictors of outcome

Univariate analysis showed age (Hazard Ratio [HR] 1.03, $p = 0.040$), diabetes mellitus (HR = 2.32, $p = 0.002$), smoking habit (HR = 1.87, $p = 0.030$), glomerular filtration rate (GFR) (HR = 0.98, $p = 0.002$), baseline left ventricular ejection fraction (HR = 0.96, $p = 0.040$), presence of aortic stenosis (HR 3.29, $p = 0.007$), metabolic equivalents in stress test (HR = 0.90, $p = 0.046$), CP (HR = 2.41, $p = 0.017$), CIMT > 0.9 mm (HR = 1.87, $p = 0.025$), number of coronary arteries affected (HR = 1.43, $p = 0.006$), incomplete revascularization (HR = 2.62, $p = 0.001$), and nitrates and insulin treatment (HR = 1.73, $p = 0.049$ and HR = 2.97, $p = 0.001$ respectively). Multivariate analysis of combined end point is represented in table 3.

Discussion

The present study shows that CP is an independent predictor of MACCE in patients undergoing coronary angiography.

Held et al. failed to demonstrate a significant association between CIMT or CP and cardiovascular events in patients with stable CAD; however, the diagnosis of angina was clinical¹⁴. Petersen et al. identified CP as a predictor of mortality in cardiological patients, but only

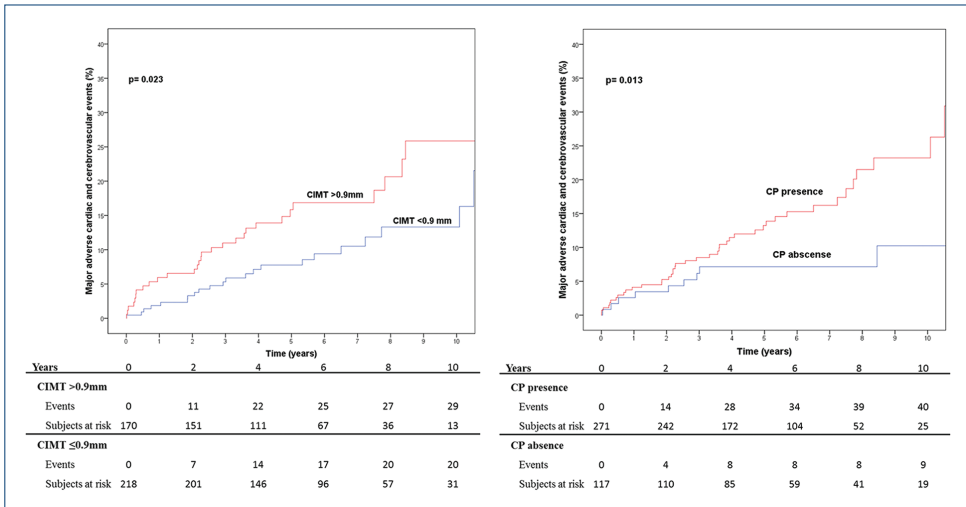


Figure 1. Cumulative incidence of major adverse cardiac and cerebrovascular events depending on carotid ultrasound characteristics (carotid plaque or carotid intima-media thickness > 0.9 mm).

Table 3. Multivariate analysis of MACCE

Variable	HR	95% CI	p value
Smoking habit	2.51	1.36-4.62	0.003
GFR	0.98	0.97-0.99	0.043
Aortic stenosis	2.99	1.24-7.21	0.014
Incomplete/no revascularization	1.97	1.06-3.67	0.033
Nitrates treatment	1.73	0.95-3.18	0.075
Insulin treatment	2.63	1.30-5.31	0.006
CP	2.36	1.02-5.44	0.044

CI: confidence interval, HR: hazard ratio, rest of abbreviations as in table 1 and 2, MACCE: major adverse cardiac and cerebrovascular events, GFR: glomerular filtration rate, CP: carotid plaque.

64% of them were ischemic and they did not take into account the approach done (invasive or medical treatment)¹⁵. Sirimarco et al. also identified CP as an independent predictor of coronary events in patients with atherosclerosis and/or CAD. CAD was defined as stable angina, previous MI or history of unstable angina, PCI or CABG but there was no angiographic assessment of CAD¹⁶.

Studies involving patients with CAD assessed by angiography showed consistent results; however, significant CAD and end points definitions were heterogeneous.

Komorovsky identified echogenic or calcified CP as a predictor of cardiac death, nonfatal MI or unstable angina in patients with acute coronary syndrome. Both, selection criteria of the subjects and definition of significant CAD ($\geq 70\%$ luminal narrowing) were different from our study¹⁷. Zielinski et al. and colleagues showed CIMT as a predictor of death and MACCE, defined as death, stroke or MI, in hypertensive patients with CAD defined as $\geq 50\%$ stenosis¹⁸. Park found CP as a predictor of cardiac death, stroke or MI in a cohort of patients with significant CAD (defined as stenosis > 50%). Contrary to our study all patients had significant CAD, they did not evaluate the impact of medical intervention and they included stent restenosis and target vessel revascularization in the end point, not only coronary atherosclerosis progression¹⁹. Finally, Steinvil et al. identified carotid atherosclerosis as a predictor of all-cause mortality, MI, stroke, and any CAD revascularization in patients with any coronary stenosis > 70% but not in patients without CAD. Similar to the park, medical treatment was not systematically registered, and significant CAD definition was different from ours²⁰.

Pathological studies indicate that CIMT mainly represents medial hypertrophy, whereas CP probably represents a later atherogenesis stage^{1-3,25-27,30}. According to this theory, CP might identify a subgroup of people with more diffuse and greater progression of atherosclerotic disease despite secondary prevention measures.

Arch Cardiol Mex. 2019;89

Besides CP, smoking habit, GFR, aortic stenosis, incomplete or no revascularization, and insulin treatment were MACCE predictors. Insulin treatment could reflect a subgroup of more advanced diabetes mellitus with severe organ damage or metabolic memory phenomenon^{31,32}. It is not surprising to found aortic stenosis as a MACCE predictor. Aortic stenosis and CAD share physiopathological mechanism³³ and furthermore, previous studies have shown similar results³⁴. Several studies have correlated chronic kidney disease^{35,36} and smoking habit³⁶⁻³⁸ to cardiovascular events and incomplete revascularization to worse prognosis in patients with ischemic heart disease^{22,39}. Although left ventricular ejection fraction has been well recognized as one of the most powerful indicators of adverse prognosis,^{22,40} we did not find significant association in our study. The reason could be because only 34 (8.7%) patients had mid-range and 8 (2.1%) reduced left ventricular ejection fraction. Finally, patients without CAD and previous vascular disease have an excellent prognosis.

The study has some drawbacks: it is a retrospective single institution study with low recruitment rate and therefore it is hampered by the use of different equipment and methods of image storage and new therapeutic devices or treatments that could have influenced in the final results. Due to the fact that the number of patients without previous vascular disease submitted to treadmill exercise stress echocardiography and coronary angiography yearly is low, one possible solution could be to perform a multicenter prospective study. Second, the CAD stenosis percentage was assessed visually and not using more accurate tools (intravascular ultrasound or optical coherence tomography) or by physiological assessment of CAD stenosis in the cardiac catheterization laboratory (fractional flow reserve). This is also a consequence of a retrospective study design (some techniques were not available at the time of the angiography performance) and reflects the usual clinical practice in catheterization laboratories where intermediate stenosis are treated if there is evidence of ischemia in previously performed stress test and the methods mentioned above are seldom used in case of negative stress test or at the interventional cardiologist criteria in case of no prior stress test available.

Conclusions

CP is an independent predictor of future MACCE in patients undergoing coronary angiography. The subgroup of patients without CAD and previous vascular disease has an excellent prognosis. CP presence could

justify a more aggressive therapeutic approach in primary and secondary prevention.

Acknowledgments

The authors want to thank Miss Leonor Ortega Fernández for her assistance in data collection.

Funding

This research was supported by the “*Fundación Ramón Domínguez para la investigación, desarrollo e innovación biosanitaria*,” a non-profit foundation created by the merger of two Hospital Foundations [Grant code ECOES].

Conflicts of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Ethical disclosures

The study has been approved by the Regional Ethics committee: “*Comité Territorial de Ética de Investigación de Santiago-Lugo*” with the committee's reference number 2015/270, and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

References

- Iwakiri T, Yano Y, Sato Y, et al. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement as an indicator of generalized atherosclerosis: findings from autopsy analysis. *Atherosclerosis*. 2012;225:359-62.
- Mathur KS, Kashyap SK, Kumar V. Correlation of the extent and severity of atherosclerosis in the coronary and cerebral arteries. *Circulation*. 1963;27:929-34.
- Mitchell JR, Schwartz CJ. Relationship between arterial disease in different sites. A study of the aorta and coronary, carotid, and iliac arteries. *Br Med J*. 1962;1:1293-301.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115:459-67.
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:1245-9.
- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146:483-94.
- Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2007;116:32-8.
- Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the carotid atherosclerosis progression study (CAPS). *Eur Heart J*. 2010;31:2041-8.
- Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engström G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med*. 2005;257:430-7.

10. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, et al. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the rotterdam study. *Circulation*. 2004;109:1089-94.
11. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The three-city study. *Atherosclerosis*. 2011;219:917-24.
12. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromsø study. *Circulation*. 2001;103:2171-5.
13. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart*. 2012;98:177-84.
14. Held C, Hjemdahl P, Eriksson SV, et al. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 2001;22:62-72.
15. Petersen C, Peçanha PB, Venneri L, et al. The impact of carotid plaque presence and morphology on mortality outcome in cardiological patients. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006;4:16.
16. Sirimarco G, Amarencu P, Labreuche J, et al. Carotid atherosclerosis and risk of subsequent coronary event in outpatients with atherothrombosis. *Stroke*. 2013;44:373-9.
17. Komarovskiy R, Desideri A, Coscarelli S, et al. Predictive value of associations between carotid and coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;95:116-9.
18. Zielinski T, Dzielinska Z, Januszewicz A, et al. Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients with coronary artery disease. *Am J Hypertens*. 2007;20:1058-64.
19. Park HW, Kim WH, Kim KH, et al. Carotid plaque is associated with increased cardiac mortality in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2013;166:658-63.
20. Steinvil A, Sadeh B, Bomstein NM, et al. Impact of carotid atherosclerosis on the risk of adverse cardiac events in patients with and without coronary disease. *Stroke*. 2014;45:2311-7.
21. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:2020-35.
22. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
23. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines, and the American association for thoracic surgery, preventive cardiovascular nurses association, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1929-49.
24. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, et al. American society of echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:1021-41.
25. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:346-9.
26. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. 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.
27. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European stroke conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:290-6.
28. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, 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 Echocardiogr*. 2008;21:93-111.
29. Grau M, Subirana I, Agis D, et al. Carotid intima-media thickness in the Spanish population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:1086-93.
30. 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*. 2012;220:128-33.
31. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
32. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with Type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-53.
33. Milin AC, Vorobiof G, Aksoy O, Ordehali R. Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001111.
34. Aronow WS, Ahn C, Shirani J, Kronzon I. Comparison of frequency of new coronary events in older persons with mild, moderate, and severe valvular aortic stenosis with those without aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1998;81:647-9.
35. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116:85-97.
36. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European association for cardiovascular prevention and rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81.
37. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328:1519.
38. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121:750-8.
39. Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, et al. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1421-31.
40. Vlietstra RE, Assad-Morell JL, Frye RL, et al. Survival predictors in coronary artery disease. Medical and surgical comparisons. *Mayo Clin Proc*. 1977;52:85-90.