

## **TÍTULO:**

**ATEROSCLEROSIS CÉRVICO-CEREBRAL SUBCLÍNICA: EVALUACIÓN DEL ÍNDICE  
REGICOR, EL GROSOR ÍNTIMA-MEDIA Y EL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO EN LA DETECCIÓN  
DE SUJETOS EN RIESGO EN LA POBLACIÓN**

**Departamento de Medicina**

**Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)**

Trabajo de investigación. Convocatoria de Septiembre 2012

**Autor:** Marta Jiménez González

**Directores:** Antoni Dávalos Errando

Domingo Escudero Rubí

## **CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA**

Antoni Dávalos Errando, Director Clínic de Neurociències (Hospital Germans Trias i Pujol),  
Professor associat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat “Aterosclerosis cèrvico-cerebral subclínica: evaluación del índice REGICOR, el grosor íntima-media y el índice tobillo-brazo en la detección de sujetos en riesgo en la población”, ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat Marta Jiménez González, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2011-2012), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, tres de septiembre de dos mil doce.

## **CERTIFICAT DEL CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA**

Domingo Escudero Rubí, Cap de Servei de Neurologia (Hospital Germans Trias i Pujol), associat clínic del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat “Aterosclerosis cèrvico-cerebral subclínica: evaluación del índice REGICOR, el grosor íntima-media y el índice tobillo-brazo en la detección de sujetos en riesgo en la población”, ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat Marta Jiménez González, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2011-2012), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, tres de septiembre de dos mil doce.

## **AGRADECIMIENTOS:**

A la doctora Elena López-Cancio, investigadora principal del estudio Barcelona AsIA, por su guía e inestimable ayuda en la elaboración de este trabajo.

## **GLOSARIO:**

**AB:** Arteria basilar

**ACA:** Arteria cerebral anterior

**ACC:** Arteria carótida común

**ACM:** Arteria cerebral media

**ACP:** Arteria cerebral posterior

**AV:** Arteria vertebral

**DTC:** Doppler transcraneal

**GIM:** Grosor Íntima-Media carotídeo

**HDL:** Low Density Lipoproteins

**ITB:** índice tobillo-brazo

**RCV:** Riesgo cardiovascular

**RM:** Resonancia Magnética

# ÍNDICE:

<b>GLOSARIO.....</b>	<b>5</b>
<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>8</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>10</b>
2.1. Aterosclerosis: Impacto sociosanitario e importancia de la prevención primaria..	11
2.1.2. Aterosclerosis: Generalidades e impacto sociosanitario.....	11
2.1.2. Aterosclerosis subclínica e importancia de la prevención primaria.....	12
2.2. Herramientas de estratificación del riesgo cardiovascular.....	13
2.2.1. Funciones clásicas de riesgo cardiovascular.....	13
2.2.2. Grosor íntima-media carotídeo (GIM).....	16
2.2.3. Índice tobillo-brazo (ITB).....	18
2.3. Aterosclerosis cérvico-cerebral.....	21
2.3.1. Recuerdo anatómico.....	21
2.3.2. Impacto sociosanitario y diferencias entre la localización intra versus extracraneal.....	22
2.3.3. Nuevos métodos diagnósticos no invasivos.....	23
2.3.4. Recomendaciones para su cribado en población sin antecedentes de ictus.....	26
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
<b>4. MÉTODOS.....</b>	<b>29</b>
4.1. Protocolo general de estudio.....	30
4.2. Evaluación de la aterosclerosis subclínica.....	32
4.2.1. Protocolo de neurosonología.....	32
4.2.2. Clasificación de la aterosclerosis cérvico-cerebral: grado y localización.	33
4.3. Determinación de los factores predictores de riesgo vascular.....	34
4.3.1. Función de riesgo vascular REGICOR.....	34
4.3.2. Grosor íntima-media.....	34

4.3.3. Índice tobillo-brazo.....	34
4.4. Análisis estadístico.....	35
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>36</b>
5.1. Características basales de la muestra.....	37
5.2. Prevalencia de aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica.....	37
5.3. Distribución y prevalencia de los factores predictores: REGICOR, GIM e ITB.....	38
5.4. REGICOR, GIM e ITB en relación a la presencia y gravedad de la aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica.....	39
5.5. REGICOR, GIM e ITB en relación a la localización de la aterosclerosis cérvico- cerebral subclínica.....	43
5.6. Implementación de la función de riesgo vascular REGICOR con la medición del GIM y del ITB en la detección de aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica.....	44
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>48</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>53</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>55</b>

# **1. RESUMEN**



La aterosclerosis cérvico-cerebral es una de las principales causas de ictus isquémico, y por tanto, de morbimortalidad en nuestro medio. La detección precoz de la aterosclerosis cérvico-cerebral en su fase asintomática podría mejorar las estrategias de prevención primaria.

Quisimos evaluar la asociación de tres herramientas de estratificación del riesgo vascular en la población (función REGICOR, grosor íntima-media-GIM- e índice tobillo-brazo-ITB-) con la presencia de aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica, su gravedad y su localización, así como evaluar si el uso de GIM e ITB mejoraban la capacidad predictiva de la función REGICOR en la detección de la misma.

Se estudiaron 933 sujetos con riesgo vascular moderado-alto y sin historia de ictus, incluidos en el estudio Barcelona-AsIA. Se recogieron variables clínicas y demográficas, se determinó el GIM y el ITB y se practicó un estudio neurosonológico cervical y transcraneal para la detección de la aterosclerosis cérvico-cerebral.

Los tres factores estudiados ( $\text{REGICOR} \geq 10$ ,  $\text{GIM} \geq 0.9$ ,  $\text{ITB} \leq 0.9$ ) se asociaron de forma independiente con la presencia aterosclerosis cérvico-cerebral asintomática, pero sólo el ITB alterado y el  $\text{REGICOR} \geq 15$  lo hicieron con la de grado moderado-grave. Los tres factores se asociaron con cualquier localización de la aterosclerosis (extracraneal-intracraneal-combinada), aunque el  $\text{ITB} \leq 0.9$  se asoció con mayor fuerza a la intracraneal y combinada. La evaluación del GIM y del ITB en el grupo de riesgo vascular moderado ( $\text{REGICOR} 5-9$ ), permitió aumentar la predicción de aterosclerosis subclínica, especialmente la de mayor grado.

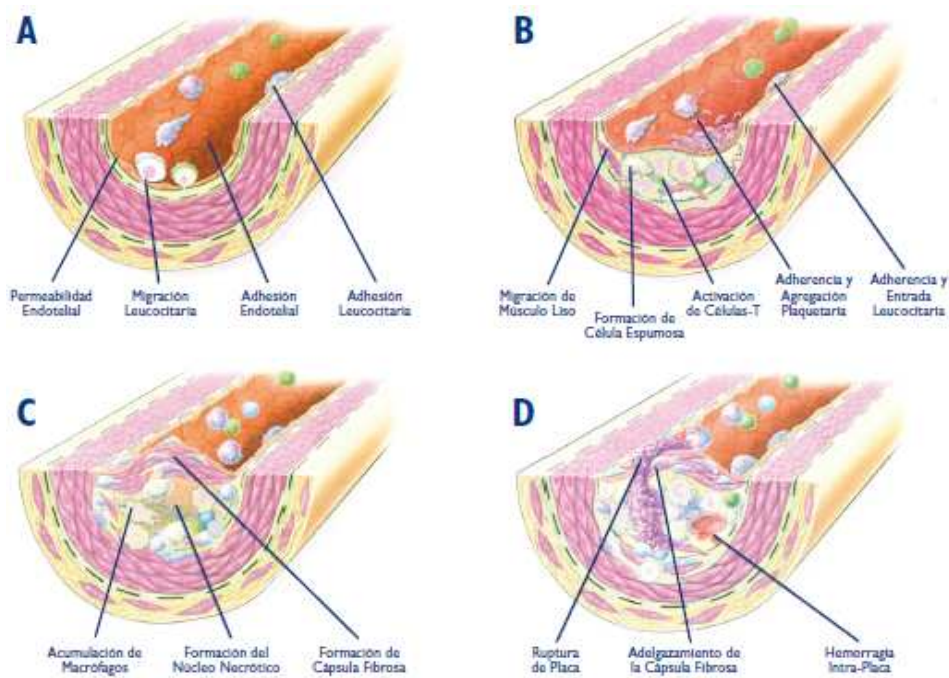
La utilización conjunta de REGICOR e ITB podría favorecer el diagnóstico precoz de la aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica.

## **2. INTRODUCCIÓN**

## 2.1. Aterosclerosis: Impacto sociosanitario e importancia de la prevención primaria

### 2.1.1. Aterosclerosis: Generalidades e impacto sociosanitario.

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria difusa del árbol vascular arterial que afecta tanto a la circulación coronaria como a la cerebral y periférica. En su desarrollo intervienen múltiples factores: genéticos, moleculares, hemodinámicos y ambientales. Este proceso se inicia por una lesión en el endotelio vascular y un aumento de la permeabilidad del mismo, permitiendo el depósito de lípidos y la migración de células leucocitarias a la capa íntima de la arteria, con la consiguiente formación de estrías grasas. Las estrías grasas pueden progresar hacia la formación de placas de ateroma. Las placas de ateroma pueden invadir la luz arterial, estrechándola y dando lugar a estenosis. En su evolución la placa de ateroma puede fibrosarse o bien complicarse y sufrir procesos de calcificación, ulceración, formación de una hemorragia en su interior o trombosis in situ (figura 1). La placa complicada puede dar lugar a fenómenos de isquemia en el lecho arterial distal a la lesión, que producirán una sintomatología u otra dependiendo de su localización.



*Figura 1: Fases de la aterosclerosis*

*A: Disfunción endotelial; B: Formación de la estría grasa;  
C: Placa avanzada y complicada; D: Placa inestable.(1)*

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta a arterias de diferentes localizaciones simultáneamente pero con diferente grado de progresión. Tiende a asentarse principalmente en las arterias de mediano y gran calibre, teniendo especial predilección por las arterias coronarias, las arterias de las extremidades inferiores (iliacas y femorales), las arterias renales y las que nutren el cerebro, tanto en su porción extracraneal o cervical como intracraneal.

Sus manifestaciones clínicas dependen del lecho vascular afectado. En las coronarias se manifiesta por la aparición de un síndrome coronario (infarto agudo de miocardio, angina). En el cerebro cursa clínicamente como un ictus isquémico o un accidente isquémico transitorio, y los episodios repetidos pueden dar lugar a una demencia vascular en el futuro. En las extremidades inferiores, la expresión clínica es la claudicación intermitente o la isquemia aguda de los miembros inferiores. En cuanto a la forma de presentación puede ser crónica, por estenosis de la luz arterial, como en la angina estable o la claudicación intermitente, o aguda, por la rotura súbita de la placa y la formación de un trombo como ocurre en los síndromes coronarios agudos.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de morbilidad a nivel mundial, incluyendo países en vías de desarrollo (2).

### **2.1.2. Aterosclerosis subclínica e importancia de la prevención primaria**

La aterosclerosis es una enfermedad de progresión lenta y silenciosa durante muchos años de evolución. De hecho, en las primeras décadas de la vida ya se pueden encontrar estrías grasas en la aorta y en las arterias coronarias (3). Con la edad, la aterosclerosis va progresando influenciada por múltiples factores (ambientales, genéticos, presencia de factores de riesgo vascular etc), y no es hasta etapas avanzadas cuando se producen las primeras manifestaciones clínicas.

Por este motivo, es fundamental establecer estrategias de prevención para actuar sobre la progresión de la aterosclerosis y así evitar la aparición del primer evento cardiovascular. Por un lado, se establecen medidas de prevención primordial que actúan sobre la población general para favorecer la adquisición de estilos de vida saludables gracias a campañas de salud pública (consejos dietéticos, promoción del ejercicio físico, campañas anti-tabaco...). Y por otro lado, se desarrollan medidas de prevención primaria centradas en el control estricto de los factores de riesgo vascular clásicos (hipertensión, diabetes, dislipemia...) y en el inicio de

terapias preventivas como la antiagregación. Para ser costo-efectivas, estas medidas de prevención primaria no pueden dirigirse a la generalidad de la población, sino que deben aplicarse a aquellos sujetos que presentan un mayor riesgo de desarrollar un evento isquémico en el futuro. En el siguiente apartado comentaremos las principales herramientas desarrolladas en la estratificación del riesgo vascular.

## **2.2. Herramientas de estratificación del riesgo cardiovascular**

En las últimas décadas, se están desarrollando diferentes herramientas para estratificar el riesgo vascular de una forma sencilla y rápida. Dichas herramientas deben ser fácilmente aplicables a grandes estratos de la población para poder ser utilizadas desde la Atención Primaria. A continuación detallaremos las más utilizadas y las que han demostrado una mejor capacidad predictiva.

### **2.2.1. Funciones clásicas de riesgo cardiovascular**

En la práctica clínica habitual se utilizan diferentes algoritmos diagnósticos para la predicción del riesgo cardiovascular global, considerando como tal la probabilidad de padecer un episodio cardiovascular en el futuro próximo (habitualmente, 10 años). Se trata de ecuaciones multifactoriales que proporcionan una puntuación basada en el sexo, la edad y la presencia de los factores de riesgo vascular tradicionales. Esto favorece la aplicación de estrategias de prevención primaria más o menos agresivas en función del estrato de riesgo vascular al que pertenece el individuo (bajo, moderado, alto, muy alto).

Sin embargo, la estimación del riesgo vascular mediante estas funciones basadas en la presencia de determinados factores de riesgo puede resultar imprecisa en aquellos sujetos que son clasificados en el grupo de riesgo intermedio o moderado. Este grupo es el más prevalente en la población adulta, y es en el que finalmente se acumulará una mayor incidencia de eventos vasculares; sin embargo, las intervenciones preventivas en este grupo no serán tan agresivas (4). Además, su utilidad en otras poblaciones distintas de aquellas donde se han generado sobrevalora el riesgo cardiovascular si en la zona de aplicación existe una baja incidencia de enfermedad coronaria, como es el caso de nuestro país. Por estos motivos se están buscando nuevos marcadores de aterosclerosis subclínica que puedan ser útiles para

redefinir el riesgo vascular y ajustar la estrategia preventiva. Entre estos marcadores se encuentran el grosor íntima-media y el índice tobillo-brazo.

### ***Ecuación de Framingham***

De los diferentes sistemas empleados, la ecuación de Framingham desarrollada en Estados Unidos (5-8) sigue siendo la más utilizada en la predicción del riesgo cardiovascular por ser el estudio poblacional de más años de seguimiento y que más información ha proporcionado sobre los factores de riesgo cardiovascular y su papel predictivo de episodios coronarios.

La versión actual de la ecuación de Framingham comprende 6 factores de riesgo: la edad, el sexo, el tabaquismo, la presión arterial sistólica (o existencia de hipertensión tratada), el colesterol total y el colesterol HDL (o uso de medicación hipolipemiente). A cada factor de riesgo se le asigna una puntuación. La cifra resultante de sumar los puntos obtenidos para cada uno de los 6 factores de riesgo permite establecer el porcentaje de riesgo de sufrir un episodio coronario en los 10 años siguientes; y su cálculo se facilita con el uso de tablas o calculadoras específicas. Con respecto a la primera versión, se han eliminado la diabetes mellitus (ahora se considera un equivalente de enfermedad coronaria en cuanto al riesgo cardiovascular) y la hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma.

Sin embargo, a pesar de su amplia difusión, diversos estudios han puesto de manifiesto que la ecuación de Framingham sobreestima el riesgo en poblaciones de bajo riesgo, con una baja incidencia de patología coronaria, como es el caso de nuestro país.

### ***Ecuaciones SCORE y PROCAM***

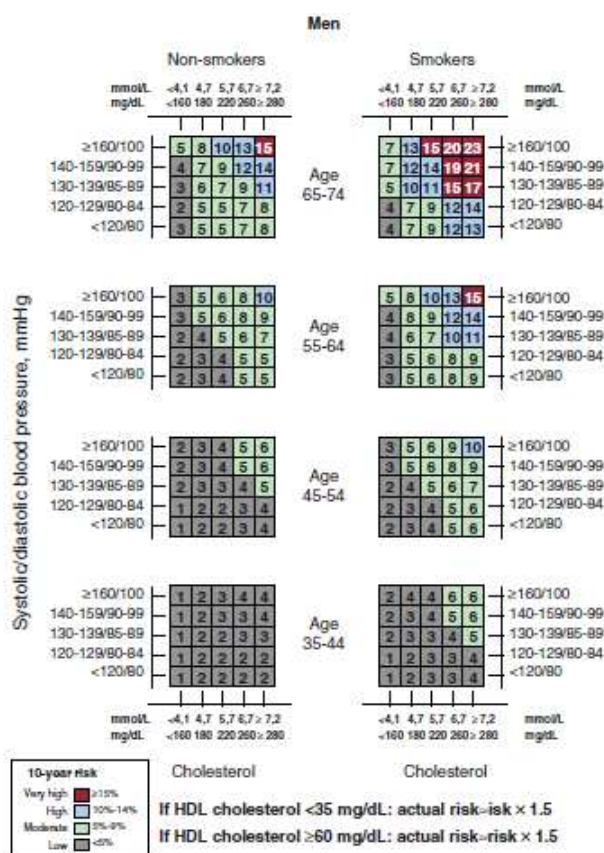
De este modo, se han confeccionado otras tablas de riesgo para su utilización en Europa, como las derivadas del estudio Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) (7), del estudio PROspective CARdiovascular Münster study (PROCAM) (8), o ya a nivel español, del estudio REGICOR (REGistre Gironí del COR).

En el estudio SCORE (9) se incluyeron datos de 12 cohortes europeas de individuos con edades entre 40 y 65 años, seguidas durante 10 años. Dado el elevado número de participantes, permitió calcular de forma independiente el riesgo en poblaciones de alto riesgo (norte de Europa) y bajo riesgo (países mediterráneos). Los principales inconvenientes de este estudio son que se basa en mortalidad cardiovascular, sin tener en cuenta los eventos cardiovasculares no mortales, que se ha estudiado en una población relativamente joven y por tanto no es aplicable a sujetos mayores de 65 años y que no incluye a la diabetes en su cómputo.

El estudio PROCAM (10), otro modelo de procedencia europea, es uno de los más completos en relación al número de variables contempladas (edad, presión sistólica, tabaco, diabetes, colesterol total, HDL, triglicéridos e historia familiar de enfermedad cardiovascular) pero sólo es aplicable a varones y se basa en el riesgo de IAM.

### ***Función de riesgo REGICOR***

El estudio REGICOR (REGistre Gironí del COR) (11-13) calibra la fórmula de Framingham con los valores de incidencia y prevalencia de las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España. Se siguió entre 2006-09 a una cohorte poblacional, reclutada entre 1995 y 2000 de 3856 participantes de 35 a 74 años de la provincia de Girona. Se comprobó que la calibración de la función fue buena, ya que la incidencia de eventos coronarios en los diferentes grupos de riesgo no difirió de la esperada. Tiene en cuenta las siguientes variables: edad, sexo, hábito tabáquico, cifras de tensión arterial sistólica y diastólica, colesterol total y HDL y diabetes mellitus. Según estas variables se han elaborado unas tablas en las que se estratifica el riesgo de eventos coronarios a los 10 años de la siguiente manera: <5%, moderado: 5-9%, elevado: 10-14% y muy elevado:  $\geq 15\%$  (Figura 2) (13).



**Figura 2: Tabla de riesgo cardiovascular según REGICOR para hombres no diabéticos**

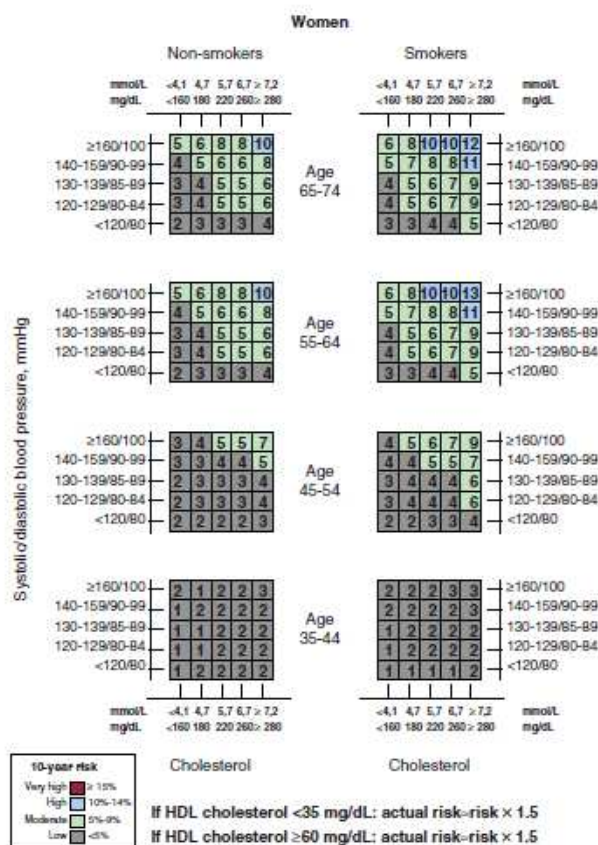


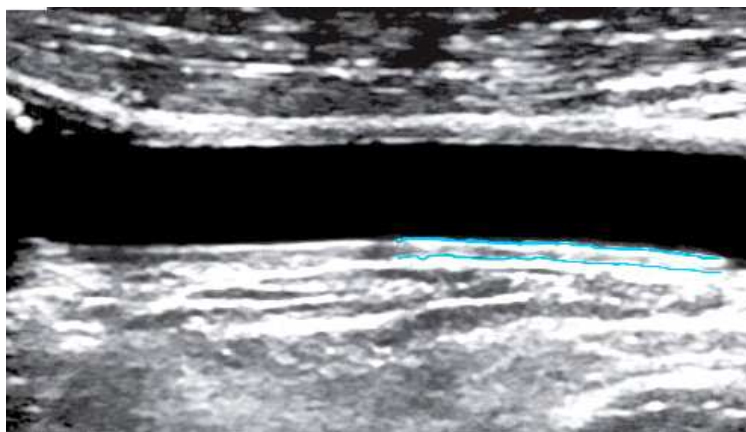
Figura 2: Tabla de riesgo cardiovascular según REGICOR para mujeres no diabéticas

Como ventajas frente al SCORE es que puede aplicarse a sujetos de mayor edad, incluye la diabetes en su cómputo (tablas de riesgo diferentes para diabéticos y no diabéticos) y se ha validado satisfactoriamente en la población española (4).

## 2.2.2. Grosor íntima-media carotídeo (GIM)

La medición del grosor íntima-media (GIM) es un método no invasivo basado en el ultrasonido, que se ha propuesto para la detección de la aterosclerosis subclínica. El GIM se define como la distancia existente entre las interfases luz-íntima y media-adventicia de la pared carotídea visualizada por ecografía en modo B (Figura 3). Es una prueba fiable, reproducible y de bajo coste.





*Figura 3: Medición del GIM en la ACC*

El resultado de la medición del GIM puede expresarse como grosor medio o como grosor máximo. El grosor medio hace referencia al valor medio de múltiples mediciones realizadas en un mismo segmento arterial. El grosor máximo es el valor máximo de entre todas las mediciones realizadas en el mismo segmento arterial. Según las últimas recomendaciones, se aconseja utilizar el GIM medio, ya que es más sencillo, rápido y reproducible, y está menos influenciado por la presencia de placas de ateroma. En cuanto al segmento carotídeo analizado, el más fácilmente accesible y con mejor reproducibilidad en las mediciones es la carótida común (mejor que el bulbo o la carótida interna) (14).

La mayoría de guías señalan que cualquier valor de GIM superior a 0,9 mm debe ser considerado patológico (15). Otras consideran que aquellos valores por encima del percentil 75 del valor normal correspondiente a sujetos sanos de la misma edad y sexo deben ser interpretados como patológicos.

La distribución de los valores del GIM en la población española proviene de un único estudio observacional (16) realizado en 125 mujeres y 125 hombres sanos con edades comprendidas entre los 20 y los 81 años, en los que todos los valores superiores al percentil 75 se consideraron patológicos. Dichos valores eran inferiores a los descritos en otras poblaciones de mayor riesgo cardiovascular, como las del norte de Europa y EEUU. El GIM se correlacionó positivamente con la edad, tanto en mujeres como en hombres.

El aumento del GIM en la ACC se correlaciona con la presencia de factores de riesgo vascular (17) y constituye por sí mismo un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica e ictus (18). Numerosos estudios epidemiológicos de seguimiento de grandes cohortes poblacionales, como el ARIC en EEUU (*Atherosclerosis Risk in Communities*) (19) o el de Rotterdam (20) han constatado este hecho. En un metaanálisis publicado en 2007 (18) se

estudió la capacidad predictiva del GIM de los eventos vasculares. Para ello se analizaron datos de 37197 pacientes seguidos durante una media de 5,5 años, en 8 estudios distintos. Por cada incremento de 0,1 mm en el GIM, el riesgo de ictus aumentaba entre 13-18% y el de cardiopatía isquémica entre 10-15%. El riesgo disminuía a medida que se ajustaba por otros factores de riesgo. Una limitación importante con la que se encontraron fue la heterogeneidad en la realización de las medidas del GIM en cada uno de los estudios y las características propias de cada población.

Varios trabajos han sugerido que la medición del GIM podría mejorar la predicción del riesgo de las funciones de riesgo cardiovascular (21-23). En un trabajo publicado en 2011 en nuestro país (21), se estudiaron a 467 individuos mediante ecografía carotídea y se les calculó el riesgo vascular según la función SCORE, distribuyéndolos en tres grupos (riesgo bajo/intermedio/elevado). Se objetivó que las variables que se asociaban a un aumento del GIM fueron diabetes, edad y peso. No se encontró relación con el sexo, el tabaquismo, la hipercolesterolemia o las cifras de presión arterial. Tanto el GIM alterado como la presencia de placas de ateroma fueron similares en los grupos de riesgo cardiovascular intermedio y alto según la función SCORE, por lo que los autores sugieren que la utilización de la ecografía carotídea podría resultar en una reclasificación de sujetos desde el riesgo intermedio o moderado al riesgo vascular alto, y que esto podría condicionar un cambio en la actitud terapéutica preventiva. De hecho, en las nuevas guías americanas sobre la estratificación del riesgo en población adulta asintomática, se recomienda el uso del GIM en los sujetos con un riesgo vascular intermedio según Framingham (23).

### **2.2.3. Índice tobillo-brazo (ITB)**

El Índice tobillo-brazo es el cociente entre la presión arterial sistólica maleolar y la presión arterial sistólica braquial. Es una prueba diagnóstica simple, no invasiva y validada para detectar estenosis de más del 50% en las arterias de las extremidades inferiores. Valores inferiores a 0,9 permiten diagnosticar enfermedad arterial periférica en pacientes asintomáticos, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99% con respecto a la prueba de referencia que es la arteriografía (24).

La prevalencia de un ITB anormal varía en función del tipo de población seleccionada, su edad y la cifra de corte que se utilice para considerarlo alterado. En España, el estudio PERART (PERipheral ARterial disease) (25) es un estudio de cohortes transversal que ha incluido a 3786

sujetos mayores de 50 años en la provincia de Barcelona. La prevalencia global de arteriopatía periférica definida también por un ITB inferior a 0,9 fue de 7,6%, siendo del 10,2% en varones y del 5,3% en mujeres. Por cada 10 años más de edad, la prevalencia se duplicaba. Solo un 19% de dichos pacientes tenían el diagnóstico previo de arteriopatía periférica y el 10% presentaba clínica de claudicación intermitente. Sin embargo, en el estudio Rotterdam (20), con más de 5000 sujetos con edad superior a 55 años, la prevalencia global fue del 19,1%, un 16,9% en varones y un 20,5% en mujeres. Por tanto, la prevalencia de la arteriopatía periférica en nuestro país es menor que en otros países con un mayor riesgo cardiovascular, como los del norte de Europa y Estados Unidos.

La mayoría de los trabajos que han evaluado los factores de riesgo asociados a un ITB patológico han encontrado que la edad avanzada, la diabetes, el consumo de tabaco y las cifras de presión arterial se asocian a una mayor prevalencia (26). El aumento del colesterol y los triglicéridos, la obesidad y el sedentarismo se han asociado con la presencia de un ITB anormal en algunos estudios, aunque suelen perder la significación en los análisis multivariantes.

En diversos estudios prospectivos (27-28), un ITB inferior a 0,9 se ha asociado a un mayor riesgo de mortalidad total, a expensas de la mortalidad de origen cardíaco o cardiovascular, y a una mayor incidencia de complicaciones coronarias y de ictus, en sujetos sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares. En un metaanálisis publicado en 2011 (29), en el que se siguieron 7 cohortes poblacionales incluyendo más de 30000 sujetos sin enfermedad coronaria o cerebral conocida, un ITB bajo suponía un riesgo relativo de 4 para todas las causas de mortalidad, de 2,8 para los eventos cardiovasculares y del 2,3 para ictus. En un trabajo alemán publicado en 2010 (30), se siguió durante 5 años a una cohorte de 6880 sujetos mayores de 65 años, seleccionados de una población de atención primaria. Durante dicho periodo de seguimiento, la incidencia de todos los tipos de ictus, excepto el hemorrágico, se duplicó en el grupo con arteriopatía periférica en comparación a los que no la padecían. La OR fue de 2,1 (95% CI 1.5–2.9) para el total de ictus, 2.4 (95% CI 1.7–3.4) para el ictus isquémico, 0.9 (95% CI 0.2–2.6) para el ictus hemorrágico, 3.4 (95% CI 1.7–6.6) para los ictus fatales y 1.9 (95% CI 1.3–2.8) para los ictus no fatales. El ITB también se ha evaluado en poblaciones con antecedentes de enfermedad cardiovascular. En el estudio PATHOS (31), se incluyeron 1758 pacientes con síndromes coronarios agudos, ictus y AITs y se siguieron durante un año tras medir el ITB. Un ITB alterado se relacionó con un riesgo 2 veces mayor de fallecer (por cualquier causa) y 1,6 veces mayor de presentar un ictus o un AIT. Purroy y colaboradores (32) estudiaron 116 pacientes que habían padecido un ictus isquémico. Observaron una mayor recurrencia de ictus

(32,1% vs 13,6%  $p < 0,001$ ) y de otros eventos vasculares (70% vs 50%  $p < 0,001$ ) en los pacientes con un ITB alterado.

Al igual que con el GIM, se ha sugerido que el ITB en combinación con las funciones de riesgo vascular puede aumentar la capacidad predictiva de éstas, tanto con la ecuación de Framingham (30) como con la de REGICOR (33). El uso del ITB se recomienda en la estratificación del riesgo vascular según las nuevas guías Americanas (23).

En cuanto a la relación de la arteriopatía periférica con la aterosclerosis a otros niveles, se ha demostrado que los sujetos con un ITB disminuido presentan un mayor número de lesiones ateromatosas, un mayor grosor íntima-media y una mayor prevalencia de estenosis carotídea (26). En un estudio realizado en China (34), el 25% de los pacientes con arteriopatía periférica presentaba una estenosis carotídea asintomática superior al 70%, en comparación con el 11% de los pacientes con enfermedad coronaria. Sugerían que la arteriopatía periférica se comportaba como un factor predictor aún más fuerte que la enfermedad coronaria para padecer un ictus isquémico. Por otro lado, las estenosis carotídeas también son más prevalentes en pacientes con arteriopatía periférica asintomáticos que en aquellos con un ITB normal. En un trabajo en nuestro país (35) se estudiaron mediante ecografía de troncos supraaórticos a 85 pacientes con un ITB disminuido y 85 controles (entre 60 y 80 años con al menos 2 factores de riesgo cardiovascular). Se detectaron estenosis carotídeas superiores al 50% en el 14,3% de los sujetos con un ITB alterado, en comparación con el 4,7% en el grupo control. A su vez, los sujetos asintomáticos con un ITB inferior a 0,9 y con estenosis carotídeas inferiores al 60% tienen una progresión más acelerada de esta estenosis. Por estos motivos, algunos autores sugieren que cuando el ITB sea patológico, debería realizarse un estudio neurosonológico de troncos supraaórticos para descartar una estenosis carotídea.

No hay datos en la literatura respecto a la asociación entre la arteriopatía periférica y la aterosclerosis intracraneal en pacientes que no hayan presentado eventos coronarios e isquémicos cerebrales. Los únicos datos al respecto son de trabajos de autores asiáticos en los que se estudia dicha asociación en pacientes que ya han presentado un primer evento vascular. En un trabajo de Watanabe y colaboradores (36) en el que estudiaron 87 pacientes que habían presentado un ictus isquémico o un accidente isquémico transitorio, objetivaron que en los pacientes con aterosclerosis extracraneal la prevalencia de un ITB alterado era mayor que en los pacientes con aterosclerosis intracraneal (26% vs 12%). En otro trabajo asiático (37) en el que estudiaron 756 pacientes con un ictus isquémico agudo, objetivaron que en aquellos pacientes con un ITB alterado, la prevalencia de placas carotídeas (46,5% vs

35,5%), estenosis carotídeas significativas (14,8% vs 7,5%) y la combinación de aterosclerosis intra y extracraneal (8,4% vs 3,7%) era significativamente mayor que en los pacientes con un ITB normal.

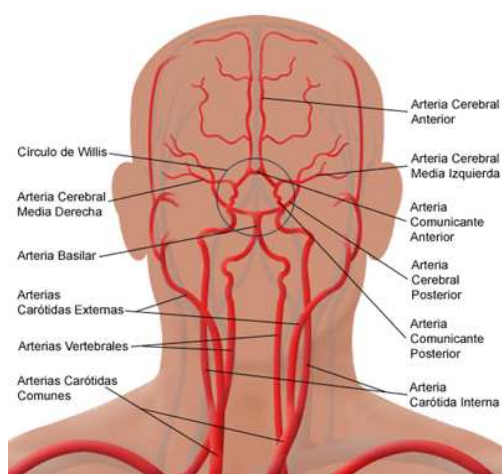
## 2.3. Aterosclerosis cérvico-cerebral

### 2.3.1. Recuerdo anatómico

La vascularización del cerebro, se realiza a través de dos sistemas vasculares, uno anterior, el sistema carotídeo y otro posterior, el sistema vertebral.

Las dos arterias carótidas primitivas tienen un origen diferente, la arteria carótida común derecha nace del tronco braquiocefálico y la izquierda del arco aórtico. A la altura de la cuarta vértebra cervical la arteria carótida común se divide en sus dos ramas, la arteria carótida interna y la externa. Tras penetrar en el cráneo a través del peñasco del temporal, la arteria carótida interna describe un asa conocida como sifón carotídeo donde emite la arteria oftálmica para a continuación dar origen a la arteria comunicante posterior y finalizar dividiéndose en sus ramas terminales: la arteria cerebral media y la arteria cerebral anterior. Las arterias vertebrales nacen de las subclavias, ascienden recorriendo los agujeros transversos de las seis primeras vértebras cervicales y entran en el cráneo a través del foramen magno, a continuación se unen entre sí para formar la arteria basilar, cuyas ramas terminales son las arterias cerebrales posteriores.

Este sistema se halla comunicado a nivel intracraneal a través del polígono de Willis, que asegura un sistema anastomótico entre la circulación anterior y posterior.



*Figura 4: Circulación vascular cerebral y cervical*

### **2.3.2. Impacto sociosanitario y diferencias entre la localización intra y extracraneal**

Según los datos del estudio Iberictus publicado en el 2009 (38), la prevalencia del ictus en España se ha estimado en un 7% de la población urbana mayor de 65 años, mientras que la incidencia es de 128 casos por 100.000 habitantes. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (39), las enfermedades cerebrovasculares representan la segunda causa de muerte en nuestro país, siendo la primera en mujeres y la tercera en varones (después de la cardiopatía isquémica y el cáncer de pulmón). También representan la primera causa de discapacidad en ambos sexos. Aproximadamente el 50% de los supervivientes de un ictus tienen algún grado de discapacidad, de los que cerca del 20% requieren una hospitalización definitiva.

El ictus isquémico constituye un 80% de la totalidad de los ictus, mientras que el 20% restante corresponde a ictus hemorrágicos. La etiología del ictus isquémico clásicamente se ha dividido en aterotrombótica (por aterosclerosis de gran vaso), cardioembólica, lacunar (afectación de pequeño vaso), inhabitual e indeterminada. Aproximadamente un tercio de los ictus isquémicos se deben a aterosclerosis de gran vaso, tanto intracraneal como extracraneal.

Los mecanismos por los que se puede producir un ictus isquémico de etiología aterotrombótica son los siguientes: embolización de material fibrinoplaquetario o de colesterol a las arterias distales, por hemorragia intraplaca que condicione una obstrucción de la luz arterial o por insuficiencia hemodinámica.

La aterosclerosis extracraneal, que puede afectar al territorio carotídeo y vertebral, se localiza preferentemente a nivel de la bifurcación carotídea y al inicio de la arteria carótida interna.

La aterosclerosis intracraneal puede afectar a la circulación anterior: la porción intracavernosa de la arteria carótida interna, las arterias cerebrales anterior y media; o bien a la circulación posterior: las arterias vertebrales intracraneales, ambos extremos de la arteria basilar y ambas arterias cerebrales posteriores.

Existen diferencias raciales importantes en la distribución de la aterosclerosis cérvico-cerebral, de manera que la aterosclerosis extracraneal (carótidas internas y vertebrales) es más frecuente en la raza caucásica, mientras que en la raza negra y asiática lo es a nivel intracraneal. En nuestro medio, hasta un 25% de los ictus isquémicos se deben a la presencia de una estenosis carotídea y un 8-10% a la presencia de una estenosis intracraneal (40-41). Sin embargo, en Asia, y probablemente a nivel mundial, la aterosclerosis intracraneal es considerada la causa principal de ictus isquémico (42), y es por eso que los principales trabajos

sobre aterosclerosis intracraneal se desarrollan en este continente. Las diferencias en la distribución de la aterosclerosis entre razas podrían deberse a factores genéticos y ambientales, aunque los mecanismos básicos implicados aún son desconocidos.

Existen también diferencias en la distribución intra y extracraneal de la aterosclerosis dentro de la misma raza. Según varios trabajos recientes realizados en sujetos con ictus isquémico (43-45), la diabetes mellitus y el síndrome metabólico, definido como la presencia de obesidad, hiperglicemia, dislipemia e hipertensión y que tiene como sustrato una resistencia insulínica de base, parecen tener una especial implicación en el desarrollo de aterosclerosis intracraneal, en comparación con la extracraneal. En un trabajo reciente publicado por nuestro grupo (46), demostramos que la resistencia insulínica se asocia especialmente al desarrollo de aterosclerosis intracraneal ya desde su estadio preclínico, en comparación con la extracraneal.

### **2.3.3. Nuevos métodos diagnósticos no invasivos**

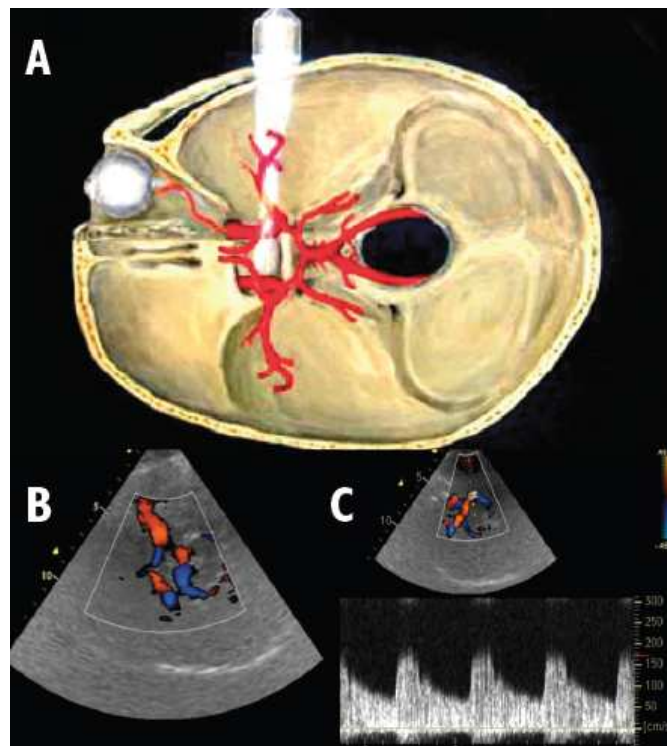
Hasta hace unos años el método diagnóstico de elección para el diagnóstico de la aterosclerosis cérvico-cerebral era la arteriografía convencional, y aún hoy continúa siendo la exploración de referencia (gold standard). Esta técnica permite una medición precisa del grado de estenosis en función del porcentaje de reducción de la luz, así como la posibilidad de evaluar el estado de la circulación colateral. Pero la arteriografía convencional es un procedimiento costoso, largo e invasivo que conlleva incomodidades para el paciente y un grado de mortalidad y morbilidad no desdeñable. Por todo ello, su uso como método de cribado de la aterosclerosis cérvico-cerebral no es aceptable. Por estos motivos, a lo largo de los últimos años se han ido desarrollando otros métodos diagnósticos no invasivos que facilitan la detección precoz de la aterosclerosis y permiten realizar un seguimiento a lo largo del tiempo. Entre ellos destacan los estudios neurosonológicos, la angiografía por resonancia magnética y la angiografía por tomografía computerizada.

#### ***Estudios ultrasonológicos cervical y transcraneal***

Los métodos ultrasonológicos permiten estudiar la velocidad del flujo sanguíneo en las arterias cervicales e intracraneales de forma no invasiva, rápida y a tiempo real, a través de la superficie cervical y craneal respectivamente. Los segmentos arteriales que presentan una estenosis condicionarán una serie de cambios hemodinámicos, como son la presencia de una velocidad aumentada o de un flujo turbulento. La medición del grado de estenosis se realiza en función del pico de velocidad sistólica, como se explicará en el apartado de metodología más

detalladamente. Según criterios establecidos, las estenosis superiores al 50% de reducción de la luz (moderadas-graves) se consideran significativas o de mayor riesgo tanto a nivel extra como intracraneal.

El método dúplex, que será el utilizado en nuestro estudio, consiste en la utilización combinada de imagen en modo B, que nos permite obtener una imagen bidimensional del vaso insonado en tiempo real, junto con el análisis de flujo mediante doppler pulsado. El dúplex carotídeo, nos permite realizar un estudio hemodinámico y también morfológico de la placa de ateroma, evaluando sus características según su estructura, ecogenicidad y superficie, así como realizar mediciones de otros parámetros como el GIM; esto es posible gracias a la ausencia de hueso y al tamaño de la arteria. Sin embargo, con el dúplex transcraneal, sólo es posible realizar un estudio hemodinámico, no podemos detectar las placas ateromatosas que no comportan una repercusión en el flujo sanguíneo, y por tanto, cuando se detectan las estenosis, éstas ya han producido un estrechamiento de la luz superior al 30%. El dúplex transcraneal en color, nos permite visualizar en color las principales arterias intracraneales y sus relaciones anatómicas, lo que facilita el estudio del flujo.



*Figura 5: A: Imagen representativa de la aplicación de ultrasonidos para la evaluación de las arterias intracraneales. B: Imagen en color obtenida por dúplex transcraneal. C: Curva espectral obtenida en un punto de estenosis con aumento de la velocidad sistólica*



El principal inconveniente en el estudio transcraneal es la ausencia de una ventana acústica óptima a través de la superficie ósea craneal, que puede dificultar la realización del estudio hasta en un 20% de los casos. Sin embargo, esta limitación se soluciona fácilmente con la utilización de eco-contrastes endovenosos. Ha sido demostrada una buena correlación entre los métodos ultrasonológicos y la arteriografía convencional en la detección de estenosis intracraneales y extracraneales (47-48).

### ***Angiografía por Resonancia Magnética***

Se basa en la capacidad de la sangre en movimiento de provocar distorsiones en señales obtenidas por resonancia magnética nuclear. Es un método eficaz y no invasivo para la evaluación tanto de los troncos supraaórticos como de los vasos del polígono de Willis. Permite obtener imágenes en tres dimensiones y detecta oclusiones y estenosis arteriales con una alta sensibilidad y especificidad en comparación con la arteriografía convencional. El principal inconveniente es que tiende a sobre-estimar el grado de estenosis, ya que en presencia de flujo muy lento puede haber pérdida de señal. Otros inconvenientes son el largo tiempo de adquisición de las imágenes, la aparición de artefactos por movimiento y las generales para la realización de resonancia magnética (prótesis mecánicas, marcapasos, etc)



*Figura 6: Angiografía por RM: Estenosis de la arteria carótida interna derecha extracraneal>70% y de la izquierda 50%*

### ***Angiografía por Tomografía computerizada***

Esta técnica se basa en la obtención de imágenes tomográficas rápidas tras la administración de un bolo de contraste endovenoso, para posteriormente reconstruirlas en tres dimensiones.

Presenta también una muy buena correlación con la arteriografía convencional para la detección de estenosis y oclusiones. El tiempo de adquisición de las imágenes es mucho menor que en la angiografía por resonancia magnética.

Como inconvenientes deben mencionarse la necesidad de administración de contraste y la dependencia de una fracción de eyección cardiaca adecuada para lograr concentraciones óptimas de contraste intravascular.

#### **2.3.4. Recomendaciones para el cribado de la aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica**

La importancia de la detección precoz de la aterosclerosis cérvico-cerebral en individuos sin antecedentes de ictus radica en la realización de un seguimiento más exhaustivo y un tratamiento precoz (antiagregación, estatinas...), sobre todo en los sujetos con lesiones de grado moderado-grave (>50% de reducción de la luz), los cuales presentan mayor riesgo de presentar un ictus isquémico en el futuro o muerte de origen vascular (49). En algunos casos seleccionados con estenosis carótideas superiores al 70%, incluso se podrían plantear estrategias de revascularización (endarterectomía, stenting).

A pesar de su importante impacto pronóstico, no existen en la actualidad recomendaciones específicas para el cribado de la aterosclerosis cérvico-cerebral en población asintomática. Por ejemplo, la Sociedad Americana de Neuroimagen recomienda su cribado en pacientes con al menos 65 años y 3 o más factores de riesgo (50). Por otro lado, la Sociedad Americana de Cirugía Vascular recomienda el cribado en pacientes con al menos 55 años de edad con factores de riesgo cardiovascular o enfermedad vascular conocida (51). Sin embargo, esto implicaría estudiar a una gran proporción de la población, y no existen estudios de costo-efectividad que apoyen esta medida. La situación es aún peor en el caso de la aterosclerosis intracraneal asintomática, que en comparación con la extracraneal, aún no está lo suficientemente estudiada, y por lo tanto, no existen recomendaciones específicas para su cribado en la población sin antecedentes de ictus.

Por tanto, no disponemos de una estrategia predictiva válida que nos ayude a identificar en la población a los sujetos que tienen más riesgo de presentar lesiones ateromatosas cérvico-cerebrales y por consiguiente, que podrían ser sometidos a un examen no invasivo con la finalidad de descartarlas, mejorando así las estrategias de prevención primaria.

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

**Hipótesis:**

En una población de sujetos mayores de 50 años, expuestos a un riesgo vascular moderado-alto y sin historia de enfermedad cerebrovascular, hipotetizamos que aquellos sujetos que tengan un REGICOR mayor de 10, un grosor íntima-media alterado y/o un índice tobillo-brazo alterado, tendrán mayor probabilidad de presentar aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica.

**Objetivos:**

- 1) Evaluar la relación de la función vascular REGICOR, del GIM y del ITB con la presencia y gravedad de aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica en una población con riesgo vascular moderado-alto y sin antecedentes de ictus.
- 2) Evaluar la relación de cada uno de estos factores con la localización de la aterosclerosis (extracraneal-intracraneal-combinada).
- 3) Evaluar si los nuevos marcadores instrumentales GIM e ITB mejoran la capacidad predictiva de la función REGICOR en la detección de aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica.

## **4. MÉTODOS**

#### **4.1. Protocolo general de estudio**

El presente trabajo constituye un subestudio del proyecto Barcelona-AsIA (Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis) (52-53). El estudio AsIA es un estudio prospectivo, observacional, de base poblacional, coordinado con la red de asistencia primaria del área sanitaria del Hospital Germans Trias i Pujol, consistente en la detección y seguimiento a largo plazo de pacientes con aterosclerosis intracraneal asintomática en una muestra de individuos expuestos a un riesgo vascular moderado-alto.

Desde nuestra población de referencia de 600.000 habitantes, en 2007 se seleccionó una muestra aleatoria simple de 3010 sujetos con edad superior a 50 años, que fueron incluidos en el estudio PERTART (25). Este estudio tiene como objetivo conocer la prevalencia e impacto pronóstico de la arteriopatía periférica en nuestro medio. A todos los sujetos se les realizó el cálculo del REGICOR y del índice tobillo-brazo (ITB).

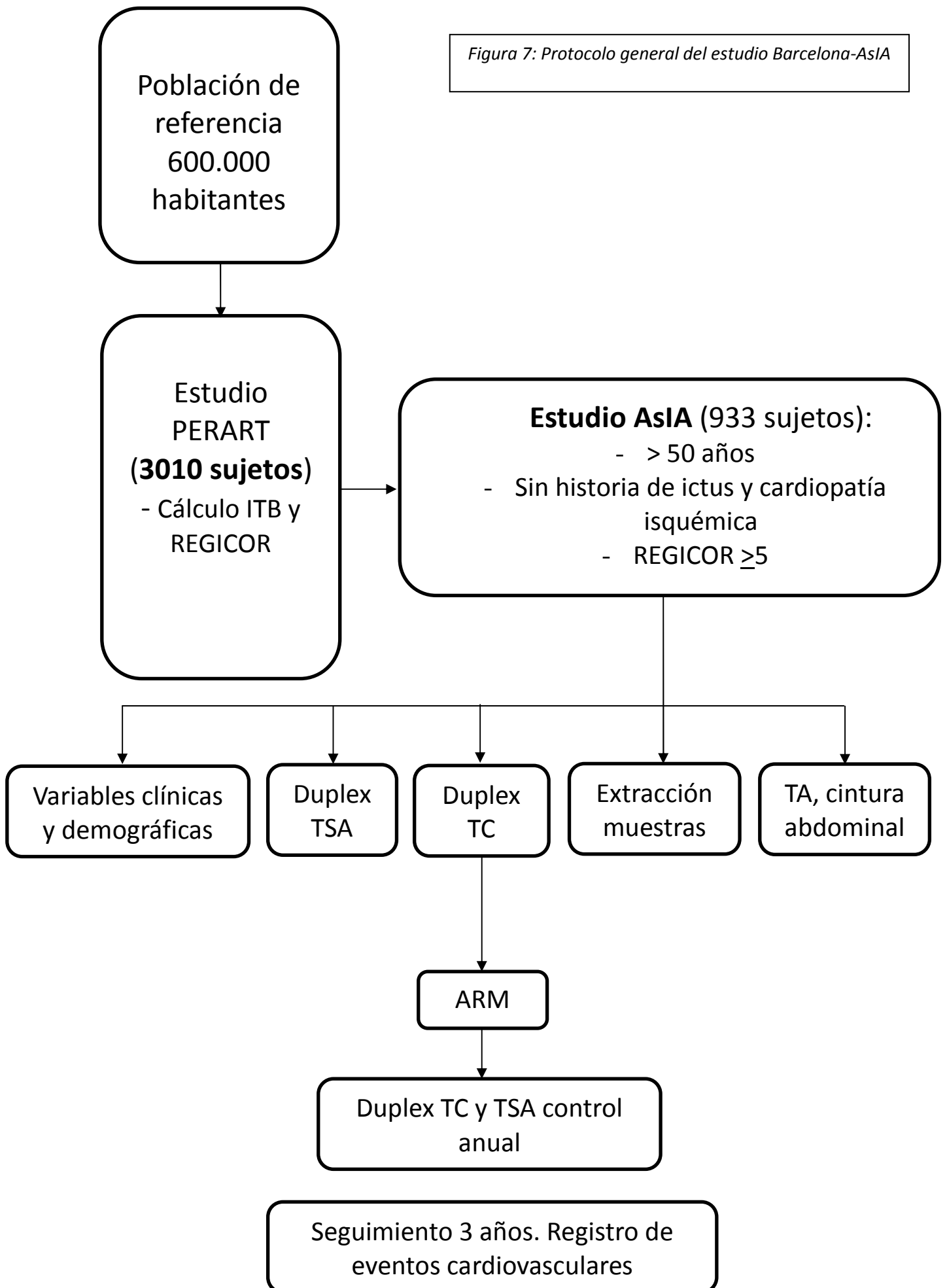
De esta muestra poblacional aleatoria, se seleccionaron aquellos sujetos (un total de 933) que cumplían los siguientes criterios de inclusión para participar en el estudio Barcelona-AsIA :

1. Riesgo vascular moderado-alto, definido por un REGICOR $\geq$ 5.
2. Ausencia de historia de ictus y cardiopatía isquémica
3. Ausencia de discapacidad

En la primera visita del estudio AsIA se registraron variables sociodemográficas y clínicas. Se tomaron muestras sanguíneas para estudiar la presencia de posibles biomarcadores de aterosclerosis y se determinaron la tensión arterial y la cintura abdominal. Se realizó un estudio neurosonológico de troncos supraaórticos para detectar la presencia de placas carotídeas y grado de estenosis, así como la medida del GIM en ambas arterias carótidas comunes. De igual modo se realizó un estudio neurosonológico transcraneal para la detección de estenosis intracraneales y su gravedad. A aquellos individuos en los que se detectó la presencia de aterosclerosis intracraneal y/o extracraneal de grado moderado-grave se les realizó una resonancia magnética con secuencia angiográfica para su confirmación en un segundo tiempo.

Actualmente el estudio AsIA se encuentra en su fase de seguimiento, en el que se registrarán los eventos cardiovasculares que presenten los sujetos y se repetirán los estudios neurosonológicos de aquellos pacientes con estenosis intracraneales para evaluar el grado de progresión y la aparición de nuevas lesiones.

Figura 7: Protocolo general del estudio Barcelona-AsIA



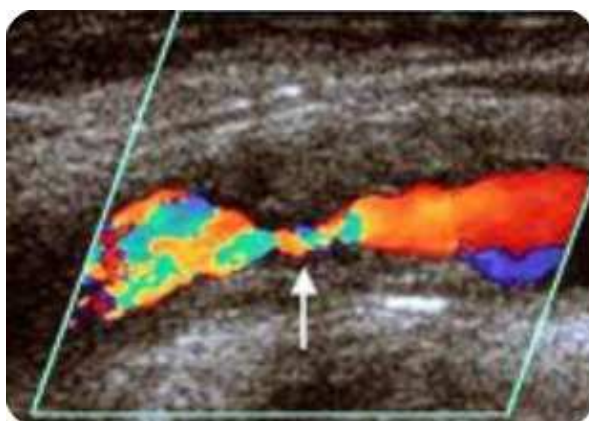
## 4.2. Evaluación de la aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica

### 4.2.1. Protocolo de neurosonología.

Todos los exámenes neurosonológicos se realizaron con un ecógrafo General Electric Vivid 7 Pro (GE Vingamed Ultrasound, Horten, Norway), equipado con transductores multifrecuencia (8.5 MHz y 1.6-3.2 MHz). Se realizó un examen estandar de dúplex cervical para determinar la presencia y gravedad de placas ateroscleróticas en las arterias carótidas y en el origen de las arterias vertebrales, así como el grosor íntima-media carotídeo. Posteriormente se realizó un Eco-Doppler transcraneal para examinar las arterias carótidas internas intracraneales, cerebrales medias, cerebrales anteriores, cerebrales posteriores, vertebrales intracraneales y la arteria basilar. En los casos en los que la ventana acústica era insuficiente (25% de los sujetos) se administró contraste endovenoso (Sonovue®). Las exploraciones fueron realizadas por dos neurólogos expertos en detección y seguimiento de estenosis intracraneales, con un alto coeficiente de concordancia inter observador entre ellos.

#### ***Aterosclerosis extracraneal:***

La placa aterosclerótica carotídea se definió, según el consenso del Mannheim (14), como una estructura focal que protruye en la luz arterial al menos 0,5 mm, un engrosamiento mayor del 50% del circundante o la demostración de un GIM mayor a 1,5 mm. La ecogenicidad de la placa se evaluó a partir de la imagen en modo B de alta resolución, utilizando un software informático. En presencia de placa, el grado de estenosis se determinó en función de criterios Doppler validados, y fue clasificado en <30%, 30-50%, 50-70%, > 70% y oclusión (54).



*Figura 8: Presencia de placa ateromatosa en la arteria carótida interna por dúplex carotídeo*



### ***Aterosclerosis intracraneal:***

Mediante eco-Doppler transcraneal, se detectó la presencia de estenosis u oclusiones crónicas en las arterias intracraneales de gran calibre.

Las estenosis intracraneales fueron clasificadas según criterios *establecidos* (48) en función de la velocidad sistólica máxima.

Estenosis	Leve	Moderada-grave
ACM	≥155 cm/s	≥220 cm/s
ACA	≥120 cm/s	≥155 cm/s
ACP	≥100 cm/s	≥145 cm/s
AB	≥100 cm/s	≥140 cm/s
AV	≥90 cm/s	≥120 cm/s

*Tabla 1: Criterios diagnósticos de estenosis intracraneales según velocidad sistólica máxima*

#### **4.2.2. Clasificación de la aterosclerosis cérvico-cerebral: grado y localización**

Se consideró ***aterosclerosis extracraneal de cualquier grado*** como la presencia de al menos una placa carotídea y se definió ***aterosclerosis carotídea moderada-grave*** como la presencia de al menos una estenosis igual o superior al 50% (velocidad sistólica superior a 125 cm/s).

Se consideró ***aterosclerosis intracraneal de cualquier grado*** como la presencia de 1 o más estenosis intracraneales. Se consideró aterosclerosis intracraneal ***moderada-grave*** como la presencia de al menos una estenosis intracraneal de grado moderado-grave (tabla 1).

Se consideró ***aterosclerosis cérvico-cerebral*** como la presencia de aterosclerosis extra y/o intracraneal de cualquier grado, y ***aterosclerosis cérvico-cerebral de grado moderado-grave*** como la presencia de aterosclerosis extra y/o intracraneal de grado moderado-grave.

En cuanto la localización en tres grupos excluyentes, se consideró la existencia de aterosclerosis ***extracraneal aislada*** como la presencia de aterosclerosis carotídea en ausencia

de estenosis intracraneales, la **aterosclerosis intracraneal aislada** como la presencia de aterosclerosis intracraneal en ausencia de estenosis carotídeas >30% y la **aterosclerosis combinada** como la presencia de aterosclerosis extra-intracraneal de forma simultánea.

### **4.3. Determinación de los factores predictores de riesgo vascular**

#### **4.3.1. Función de riesgo cardiovascular REGICOR**

El REGICOR, que como hemos explicado anteriormente, informa del riesgo de padecer un evento coronario a los 10 años, fue calculado dentro del estudio PERART (25).

Según las tablas publicadas (13), hemos considerado un REGICOR 5-9 como un riesgo cardiovascular moderado o intermedio y un REGICOR  $\geq 10$  como un riesgo cardiovascular elevado. Para realizar ciertos análisis, hemos considerado tres grupos según REGICOR: 5-9: riesgo moderado, 10-14: riesgo elevado y  $\geq 15$  riesgo muy elevado.

#### **4.3.2. Grosor íntima-media carotideo (GIM):**

El GIM se calculó en las imágenes obtenidas en la ecografía en modo B según las recomendaciones de Mannheim (14). Las mediciones se realizaron en ambas arterias carótidas comunes, en la pared posterior a lo largo de al menos 10 mm y en un segmento libre de placas de ateroma. Las imágenes se capturaron digitalmente durante la sístole de un ciclo cardiaco y los valores medios del GIM en cada carótida se promediaron a través de un software automatizado. Se obtuvo el valor de grosor medio para cada ACC y posteriormente se calculó la media aritmética entre ambos lados.

Se consideró un GIM alterado cuando el valor era superior a 0,9 mm (15), según datos de la literatura.

#### **4.3.3. Índice tobillo-brazo (ITB):**

El índice tobillo-brazo se determinó en los pacientes dentro del estudio PERART (25). Se utilizó una sonda de Doppler de 8 MHz. Para cada extremidad inferior se calculó el ITB dividiendo la más alta de las presiones sistólicas (tibial posterior y pedia de cada pie) por la presión sistólica más alta en ambas arterias humerales.

Se consideró un ITB alterado si la medición era igual o inferior a 0,9.

#### **4.4. Análisis estadístico**

Para este trabajo se ha utilizado la base prospectiva con los datos clínicos y neurosonológicos del estudio Barcelona-ASiA. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS (versión 15.0 Chicago IL).

En relación al primer objetivo, se realizaron dos análisis de regresión logística para estudiar la asociación de los factores predictores (REGICOR, GIM alterado e ITB alterado) a la presencia de aterosclerosis cervico-cerebral y a su gravedad basal. Los modelos de regresión logística se ajustaron por edad y sexo. Los resultados se reportaron como odds ratio e intervalos de confianza del 95%.

En cuanto al segundo objetivo, se realizó un análisis de regresión logística multinomial para evaluar la asociación entre los factores predictores a estudio y la localización de la aterosclerosis cervico-cerebral (extracraneal aislada, intracraneal aislada y combinada), tomando como referencia el grupo control sin aterosclerosis. El modelo se ajustó por edad y sexo. Los resultados se reportaron como odds ratio e intervalos de confianza del 95%.

En relación al tercer objetivo, la significación estadística para diferencias entre grupos se estimó con el test de Chi cuadrado para variables categóricas.

## **5. RESULTADOS**

### 5.1. Características basales de la muestra

Se incluyeron 933 sujetos. Las características basales de la muestra se reflejan en la tabla 2.

Características basales de la muestra	N=933
Edad (media $\pm$ DE)	66.4 ( $\pm$ 7.8 años)
Sexo (V)	63.7% (n=594)
Hipertensión arterial	56.4% (n=526)
Diabetes Mellitus	26.8% (n=250)
Dislipemia	54.6% (n=509)
Tabaquismo (activo o exfumador<5 años)	24.1% (n=225)
Consumo enólico (>20 g/día)	12% (n=112)

*Tabla 2: Características basales de la muestra*

### 5.2. Prevalencia de aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica

De los 933 sujetos, se detectó algún grado de aterosclerosis cérvico-cerebral en 484 (51.9%), de los cuales 56 sujetos (6% de la muestra) presentaban aterosclerosis cérvico-cerebral en un grado moderado-grave. La localización de dicha aterosclerosis se distribuyó según la tabla 3:

Localización aterosclerosis	Prevalencia
Aterosclerosis extracraneal aislada	43.3% (n=404)
Aterosclerosis intracraneal aislada	6.1% (n=57)
Aterosclerosis combinada (intracraneal y extracraneal >30%)	2.5% (n=23)
Total	51.9% (n=484)

*Tabla 3: Localización de la aterosclerosis cérvico-cerebral*

### 5.3. Distribución y prevalencia de los factores predictores de riesgo vascular: REGICOR, GIM, ITB

La distribución de los factores predictores de riesgo vascular en nuestra población se muestra en la tabla 4.

Factores predictores	Medianas (P25-P75)
REGICOR	7 (5-10)
GIM	0.75 (0.66-0.87)
ITB	1.08 (1-1.19)

*Tabla 4: Distribución de REGICOR, GIM, ITB*

Se detectaron 244 sujetos (26,2%) con un REGICOR igual o superior a 10, de ellos 18.9% entre 10-14 y 7.3% igual o mayor a 15. 208 sujetos (22.7%) con un GIM mayor o igual a 0,9 mm; y 65 sujetos (7%) con un ITB alterado (tabla 5).

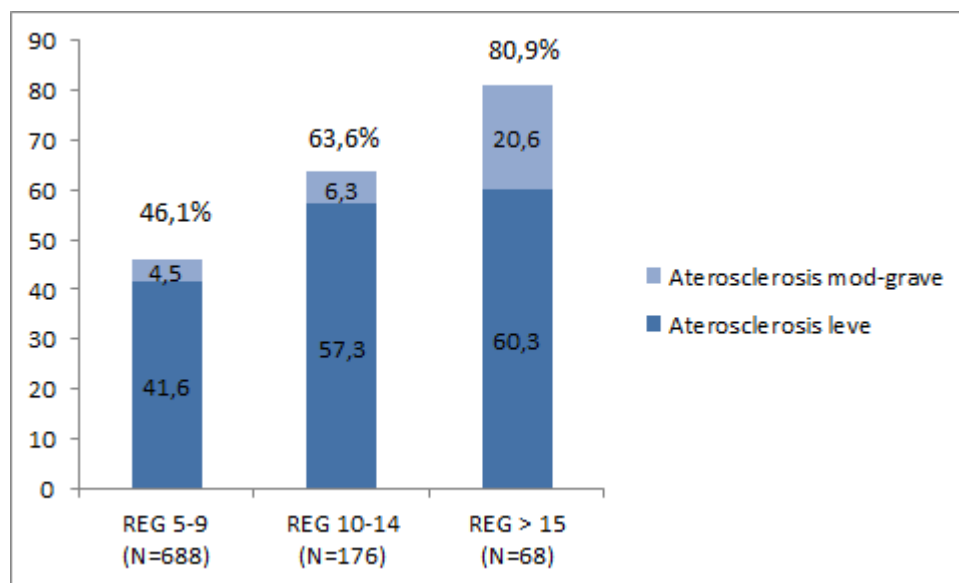
Factores predictores	Prevalencia
REGICOR 5-9	73.8% (n=688)
REGICOR 10-14	18.9% (n=176)
REGICOR $\geq 15$	7.3% (n=68)
GIM alterado ( $\geq 0.9$ mm)	22.7% (n=208)
ITB alterado ( $\leq 0.9$ )	7% (n=65)

*Tabla 5: Prevalencia de REGICOR, GIM e ITB alterados*

El 48.5% de los sujetos con un ITB alterado referían clínica de claudicación intermitente, el 51.5% restante eran asintomáticos.

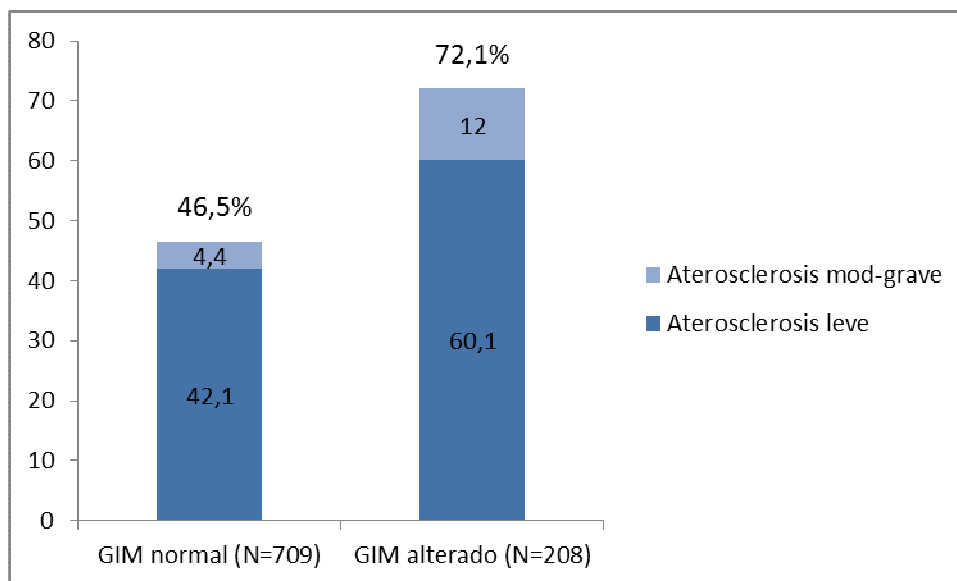
#### 5.4. REGICOR, GIM e ITB en relación a la presencia y gravedad de la aterosclerosis cérico-cerebral subclínica

Observamos que la prevalencia de aterosclerosis cérico-cerebral aumentaba en función del riesgo cardiovascular medido por REGICOR, de manera que en el grupo con un REGICOR mayor o igual a 15, el 80.9% de sujetos presentaba algún grado de aterosclerosis (*Figura 9*). La gravedad de la aterosclerosis también era mayor en los sujetos con un REGICOR más elevado, hasta el 20.6% de los sujetos con un REGICOR mayor o igual a 15 tenían una estenosis moderada-grave a nivel extra y/o intracraneal

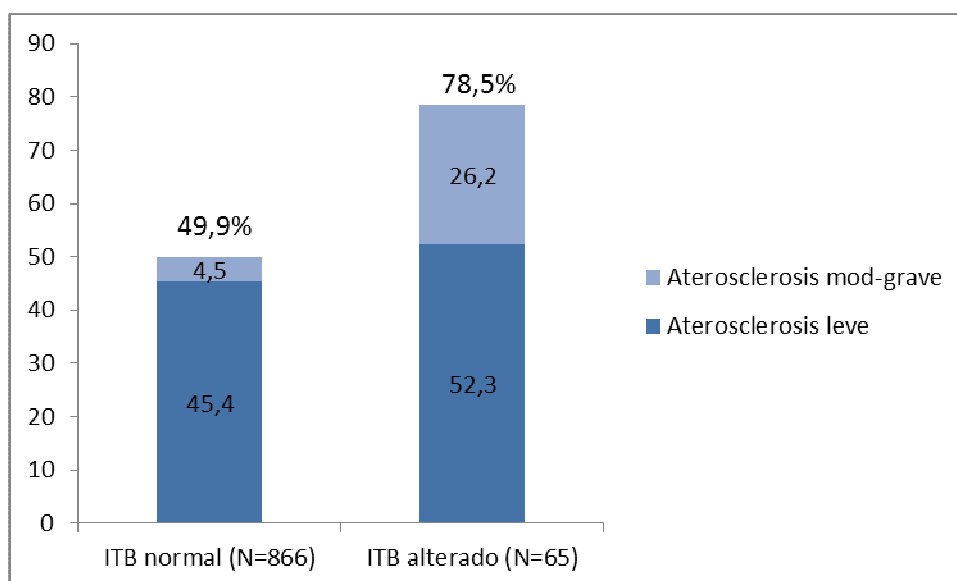


*Figura 9: Prevalencia de aterosclerosis cérico-cerebral en función de REGICOR*

De la misma forma, la prevalencia de aterosclerosis cérico-cerebral de cualquier grado y la de grado moderado-grave también fue significativamente mayor ( $p<0.01$ ) en los sujetos con un GIM alterado y con un ITB alterado (*Figuras 10 y 11*). Los sujetos con ITB alterado presentaron una prevalencia de aterosclerosis cérico-cerebral moderada-grave del 26.2%, superior a la del grupo de REGICOR>15 y al grupo con GIM alterado.



*Figura 10: Prevalencia de la aterosclerosis cérvico-cerebral en función del GIM*



*Figura 11: Prevalencia de aterosclerosis cérvico-cerebral en función del ITB*

Realizamos un análisis de regresión logística binaria evaluando los tres factores predictores, ajustados por edad y sexo, y la presencia de aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica. Observamos que tanto los valores de REGICOR sugestivos de riesgo vascular elevado (10-14) y muy elevado (>15), el ITB alterado, como el GIM alterado se asociaron de forma independiente a la presencia de aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica (*Figura 12*).



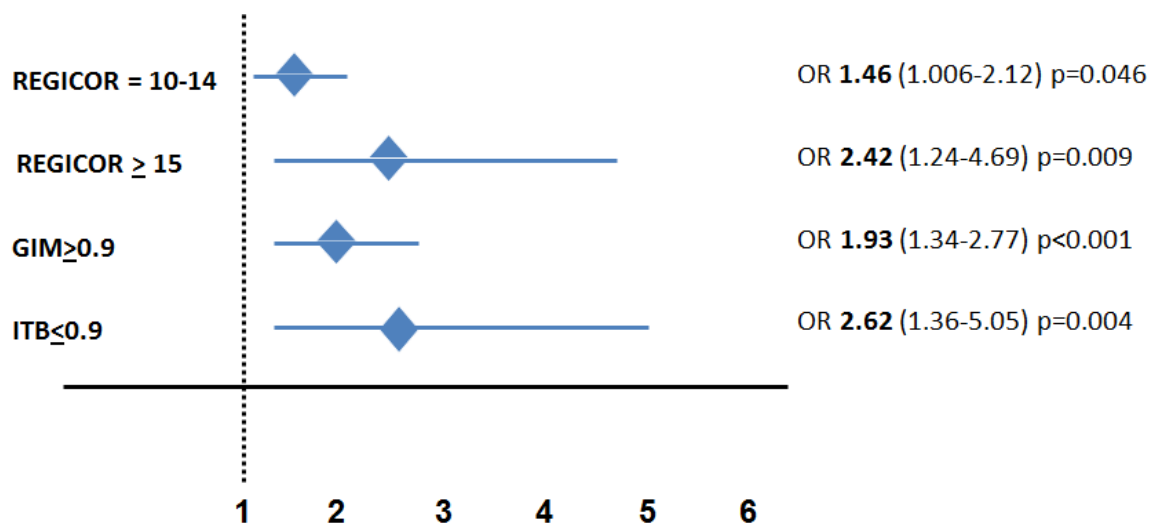


Figura 12: Modelo de regresión logística binaria con los factores predictores y la probabilidad de presentar aterosclerosis c ervico-cerebral subclínica. A la derecha, valores de odds ratio e intervalos de confianza

De igual modo, realizamos un análisis de regres n lógica evaluando los tres factores predictores ajustados por edad y sexo, y la presencia de aterosclerosis c ervico-cerebral subclínica moderada-grave. Observamos que sólo el ITB alterado y el REGICOR igual o mayor a 15 se asociaron de forma independiente a la presencia de aterosclerosis c ervico-cerebral moderada-grave.

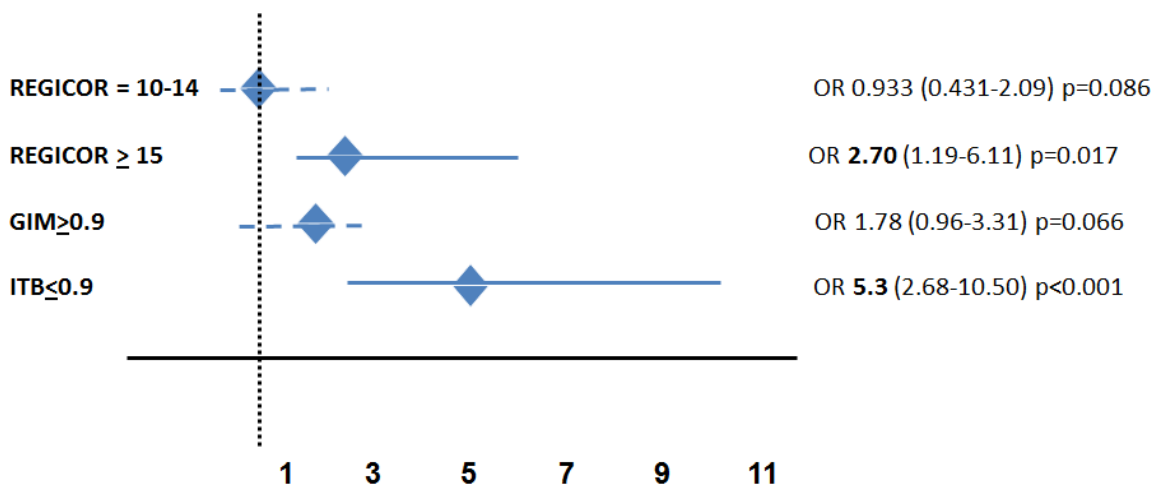
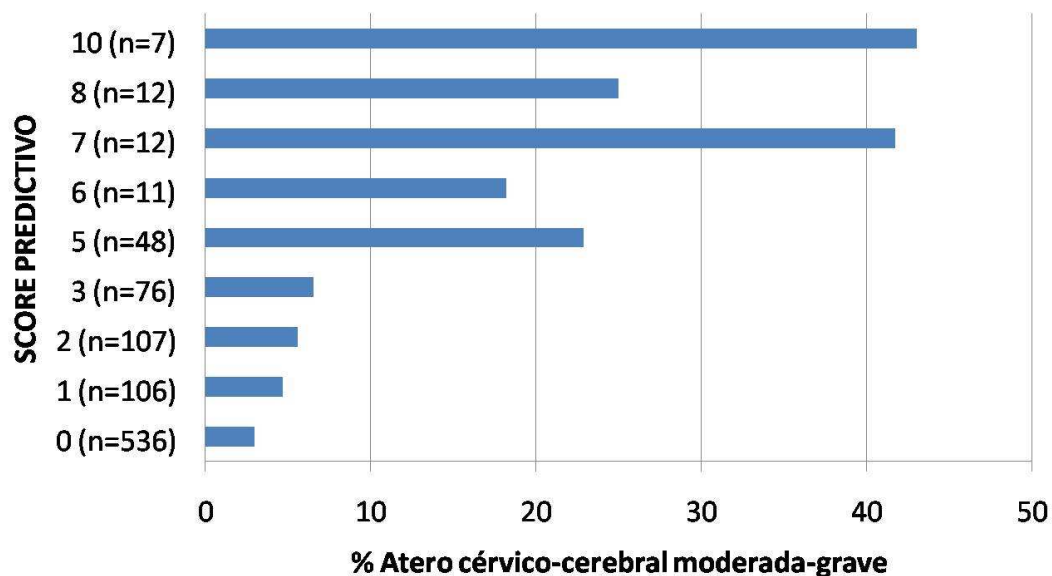
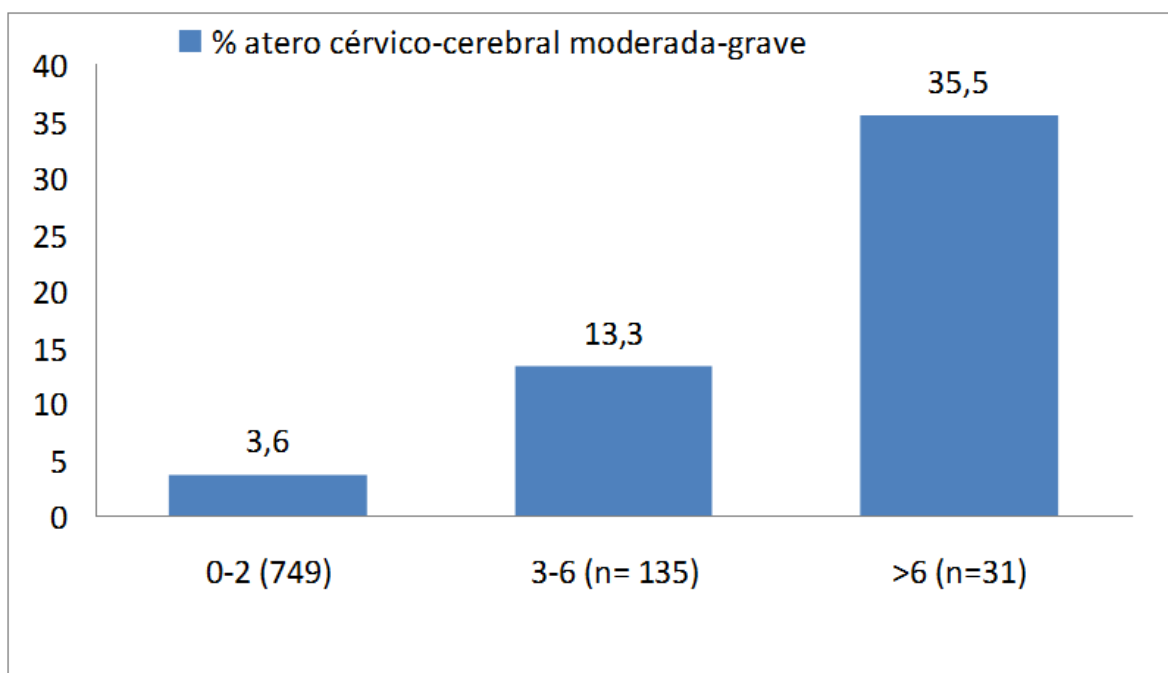


Figura 13: Modelo de regres n lógica binaria con los factores predictores y la probabilidad de presentar aterosclerosis c ervico-cerebral moderada-grave subclínica. A la derecha, valores de odds ratio e intervalos de confianza

Realizamos un score predictivo ponderado para la detección de aterosclerosis cérvico-cerebral moderada grave en función de las odds ratio obtenidas en el modelo de regresión logística (*fig 13*) para los tres factores. A los sujetos con REGICOR 5-9 les dimos un valor de 0, a los de REGICOR 10-14 un valor de 1 y a los de REGICOR $\geq$ 15 un valor de 3. A los sujetos con un GIM normal les dimos un valor de 0 y a los que presentaban un GIM alterado un valor de 2. Finalmente, a los sujetos con un ITB normal un valor de 0 y a los que tenían un ITB alterado, un valor de 5. El score se calculó en cada individuo como la suma de cada uno de los valores asociados a REGICOR, GIM e ITB, de forma que los valores posibles finales del score se distribuían entre 0 y 10. La prevalencia de aterosclerosis cérvico-cerebral moderada-grave aumentó progresivamente con el score predictivo (*figura 14*) y sobre todo en el grupo con un score  $>6$  (*figura 15*), en el cual la prevalencia fue de hasta el 35.5%.



*Figura 14: prevalencia de aterosclerosis cérvico-cerebral moderada-grave en función del score predictivo basado en REGICOR, GIM e ITB (a la izquierda)*



*Figura 15: Prevalencia de aterosclerosis cérico-cerebral moderada-grave en función del score predictivo agrupado.*

### **5.5. REGICOR, GIM e ITB en relación a la localización de la aterosclerosis cérico-cerebral**

Realizamos un análisis de regresión logística multinomial evaluando la asociación entre los tres factores predictores, ajustados por edad y sexo, y la presencia de aterosclerosis en tres localizaciones (*figura 16*): extracraneal, intracraneal y combinada, tomando el grupo control sin aterosclerosis como referencia. Observamos que los tres factores se asociaron de forma independiente con las tres localizaciones de la aterosclerosis: extracraneal, intracraneal y combinada. El ITB alterado fue el factor que confería mayor riesgo para la presencia de aterosclerosis, siendo las odds ratio asociadas a la localización intracraneal y combinada (OR de 5.81 y 6.19 respectivamente) significativamente superiores a las asociadas a la localización extracraneal (OR 2.07).

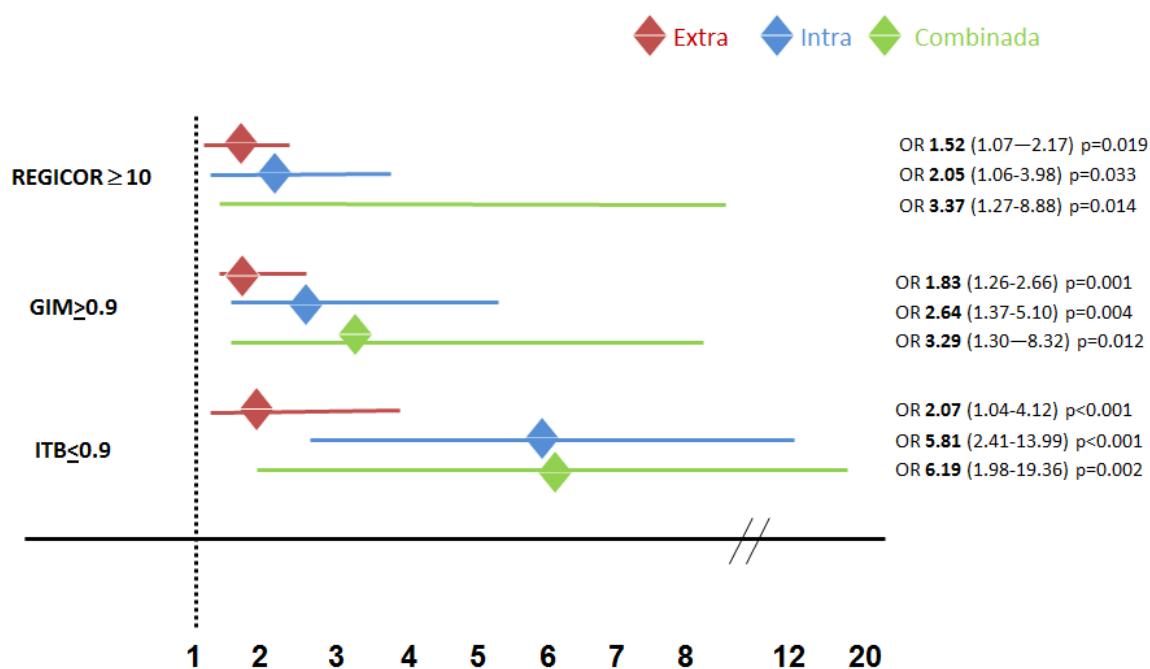


Figura 16: Modelo de regresión logística multinomial con los factores predictores y la probabilidad de presentar aterosclerosis c ervico-cerebral seg un la localización. A la derecha, valores de odds ratio e intervalos de confianza

## 5.6. Implementación de la función de riesgo vascular REGICOR con la medición del GIM y del ITB en la detección de aterosclerosis c ervico-cerebral subclínica

La prevalencia de aterosclerosis c ervico-cerebral subclínica en función del riesgo vascular REGICOR moderado o alto (5-9 o  $\geq 10$ ) se muestra en la figura 17.

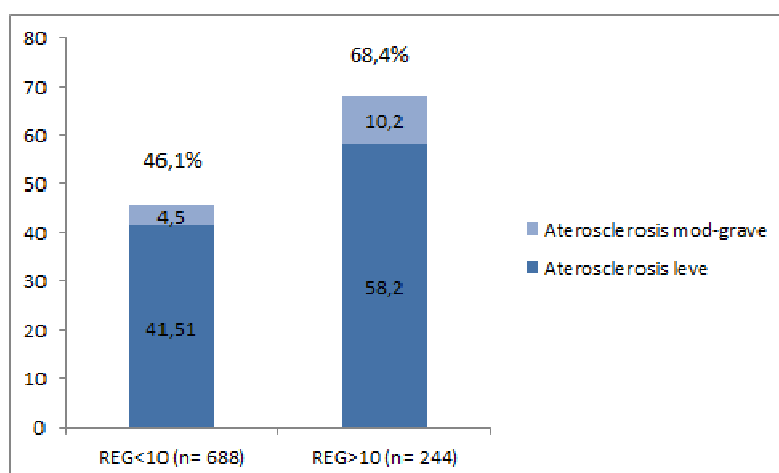
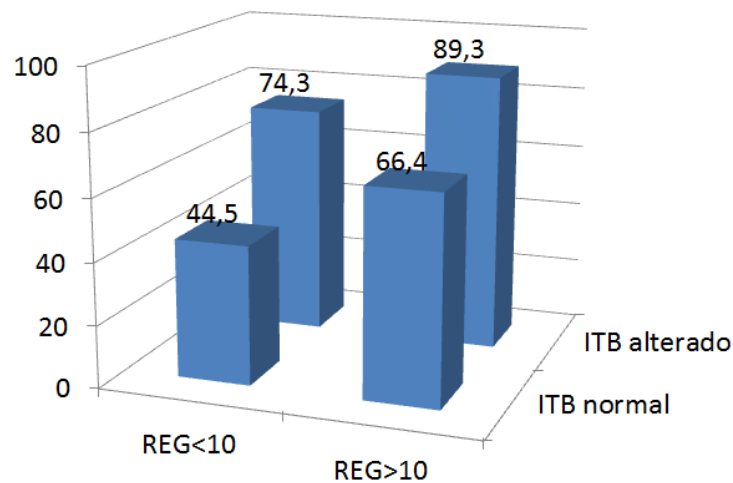
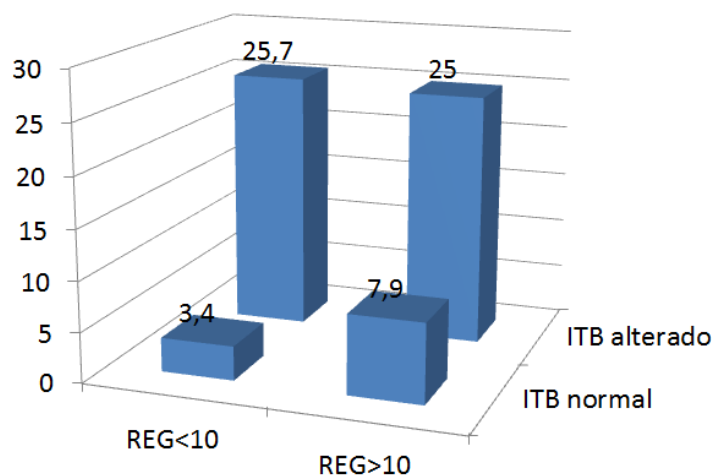


Figura 17: Prevalencia de aterosclerosis c ervico-cerebral en función de REGICOR

Evaluamos en cada grupo de riesgo vascular la prevalencia de aterosclerosis cérvico-cerebral de cualquier grado y la de grado moderado-grave tras el uso de las herramientas instrumentales: ITB alterado por un lado (*figuras 18 y 19*) y GIM alterado por otro lado (*figuras 20 y 21*).



*Figura 18: Prevalencia de aterosclerosis cérvico-cerebral en función de REGICOR+ITB*



*Figura 19: Prevalencia de aterosclerosis cérvico-cerebral moderada-grave según REGICOR+ITB*

La utilización de REGICOR e ITB alterado consiguió detectar el mayor número de sujetos con aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica de cualquier grado y especialmente de grado moderado-grave, tanto en el grupo de sujetos con riesgo vascular moderado (REGICOR 5-9) como en el de riesgo vascular alto (REGICOR>10). La mayor diferencia con respecto a la utilización aislada de la función REGICOR se observó en la prevalencia de aterosclerosis subclínica moderada-grave, pasando del 4.5% al 25.7% en el grupo de riesgo vascular

moderado y del 10.2% al 25% en el grupo de riesgo vascular alto tras la aplicación del ITB (figuras 17 y 19).

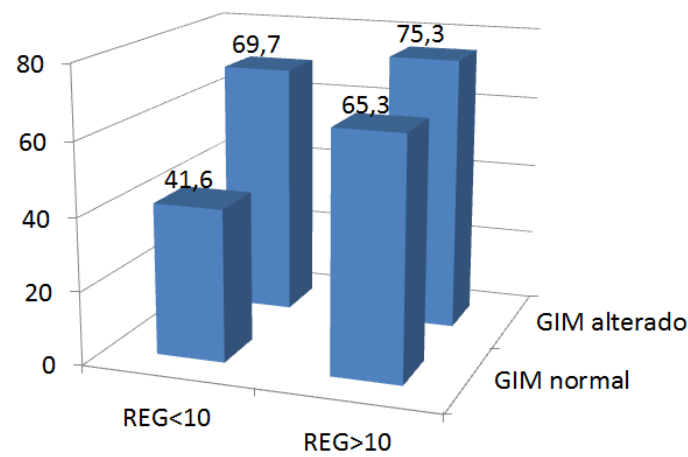


Figura 20: Prevalencia de aterosclerosis cérvico-cerebral según REGICOR+GIM

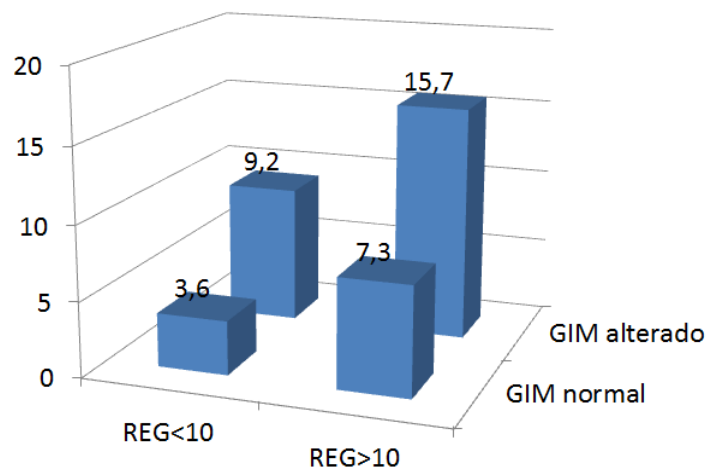


Figura 21: Prevalencia de aterosclerosis cérvico-cerebral moderada-grave según REGICOR+GIM

La utilización del GIM alterado también consiguió mejorar la predicción de la presencia de aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica respecto al uso aislado de la función REGICOR, aunque las diferencias fueron menos importantes que con la utilización del ITB.

Estos resultados apoyan el hecho de que las funciones de riesgo clásicas como el REGICOR son instrumentos insuficientes para detectar los sujetos con aterosclerosis subclínica en la

población. Hay un número importante de sujetos catalogados como riesgo vascular moderado, pero que sin embargo presentan un ITB o un GIM alterados, lo que aumenta el riesgo de aterosclerosis subclínica. Podría ser de utilidad asociar a la escala REGICOR, otros marcadores de aterosclerosis, como el ITB o el GIM, y así detectar un mayor número de individuos con aterosclerosis subclínica. Esto es de vital importancia en los sujetos con un riesgo cardiovascular moderado según el REGICOR, los cuales podrían pasar a una categoría de riesgo superior y de éste modo se ajustaría mejor la estrategia preventiva.

## **6. DISCUSIÓN**



### **6.1. Capacidad predictiva de REGICOR, GIM e ITB para la detección de aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica**

La aterosclerosis cérvico-cerebral es una de las principales causas de ictus isquémico a nivel mundial, y su diagnóstico se ha visto favorecido en los últimos años por el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos no invasivos, como la ecografía-Doppler. El diagnóstico precoz de la aterosclerosis subclínica radica en un mejor control de los factores de riesgo, en el seguimiento de su progresión y en el uso de terapias preventivas como la antiagregación. Además, en casos seleccionados de aterosclerosis carotídea significativa, el uso de la endarterectomía o del stenting podría estar indicado. Sin embargo, la aterosclerosis cérvico-cerebral progresa de forma silenciosa y no es hasta que ha dado lugar a un AIT o a un ictus isquémico cuando se realiza el diagnóstico, a veces demasiado tarde.

No existen criterios universales aceptados para el cribado de la aterosclerosis cérvico-cerebral en población asintomática.

En el presente estudio, hemos estudiado tres factores (REGICOR, GIM e ITB) que podrían ayudarnos a identificar en la población a aquellos sujetos con mayor riesgo de presentar aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica y hemos encontrado que los tres se asocian de forma independiente a la presencia de aterosclerosis cérvico-cerebral de cualquier grado y a la de grado moderado-grave.

Hemos evaluado un score predictivo ponderado teniendo en cuenta los tres factores y hemos determinado que la prevalencia de aterosclerosis cérvico-cerebral de mayor grado es de hasta el 35.5% en aquellos sujetos con un score por encima de 6. La utilización de este score en los sujetos evaluados en Atención Primaria podría ayudarnos a recomendar la realización de una prueba diagnóstica no invasiva para el despistaje de aterosclerosis cérvico-cerebral, si bien esta recomendación debería estar basada en un análisis de costo-efectividad.

### **6.2. REGICOR, GIM e ITB en relación a la localización de la aterosclerosis cérvico-cerebral**

Como hemos comentado en la introducción, la localización de la aterosclerosis cérvico-cerebral varía en función de la raza y de la presencia de determinados factores de riesgo vascular.

En el presente estudio observamos que los tres factores, ITB alterado, GIM alterado y REGICOR mayor o igual a 10 se asociaron de forma independiente con la presencia de aterosclerosis en los tres niveles: extracraneal, intracraneal y combinada. Llama la atención que los tres marcadores se encontraron más fuertemente asociados a la localización intracraneal que a la extracraneal, en especial el ITB. Estos resultados apoyan el hecho de que parecen existir diferentes determinantes para que la aterosclerosis se desarrolle a nivel extra o intracraneal, como lo son la raza o la presencia de factores de riesgo como la diabetes o el síndrome metabólico, como hemos comentado más ampliamente en la introducción.

Diversos trabajos (26, 34-35) han observado que sujetos sin antecedentes de enfermedad vascular cerebral y con un ITB alterado, tienen más riesgo de presentar aterosclerosis a nivel carotídeo y de que ésta sea más grave. La relación entre la arteriopatía periférica y la existencia de aterosclerosis intracraneal en sujetos asintomáticos no se había evaluado previamente.

El hecho de que en nuestros resultados hay una mayor asociación de nuestros marcadores a la aterosclerosis intracraneal también se podría explicar porque el grado de aterosclerosis intracraneal detectada por dúplex transcraneal es, por las características de la técnica, más grave que la extracraneal. El dúplex carotídeo permite detectar placas ateromatosas que no provocan estenosis y que ya son consideradas como aterosclerosis extracraneal, y sin embargo, con dúplex transcraneal, no podemos detectar placas ateromatosas, sino estenosis ya hemodinámicamente significativas.

### **6.3. Implementación de la función de riesgo vascular REGICOR con la medición del GIM y del ITB en la detección de aterosclerosis cérvico-cerebral subclínica**

La estratificación del riesgo vascular es fundamental para establecer medidas de prevención primaria costo-efectivas. Como se ha comentado ampliamente en la introducción, en las últimas décadas se ha extendido el uso de herramientas de estratificación de riesgo vascular. Las herramientas clásicas, como las funciones Framingham o REGICOR, tienen limitaciones, ya que la mayoría de sujetos son clasificados en el grupo de riesgo moderado (el más prevalente), sobre el que las estrategias de prevención primaria son menos agresivas, y sin embargo, es en este grupo donde la incidencia de eventos vasculares es mayor. Por eso en los últimos años se intenta mejorar la predicción de riesgo vascular con la utilización de otras herramientas, como el ITB, el GIM, el calcio intracoronario o la búsqueda de marcadores inflamatorios.

Según nuestros resultados, hay un número no despreciable de sujetos catalogados como riesgo vascular moderado según la función REGICOR, pero que sin embargo presentan un ITB o un GIM alterados, 35 sujetos (3,8%) y 119 sujetos (12,8%) respectivamente. Como hemos descrito anteriormente, estos marcadores aumentan el riesgo de aterosclerosis subclínica. De hecho, en nuestro trabajo observamos que la prevalencia de aterosclerosis cérvico-cerebral y de su gravedad es mayor cuando se utilizan el GIM o el ITB de forma conjunta con el REGICOR en comparación con la utilización única del REGICOR. Por ejemplo, en el grupo de sujetos con un REGICOR menor de 10, la prevalencia de aterosclerosis cérvico-cerebral fue de 46,1%, siendo un 4,5% moderada-grave, sin embargo, este porcentaje aumenta hasta el 74,3%, siendo un 25,7% moderada-grave, en los sujetos de ese mismo grupo de riesgo pero con un ITB alterado.

Nuestros resultados van en línea con otros trabajos publicados recientemente en los que se utiliza el ITB y el GIM para reestratificar el riesgo cardiovascular. Baldassarre y colaboradores (55) realizaron un estudio de 1969 individuos dislipémicos en el que se determinó el GIM. Siguieron a dos grupos de sujetos durante cinco años, 242 individuos con un RCV bajo o intermedio según Framingham y 44 individuos con RCV elevado. Concluyeron que aquellos sujetos con un RCV intermedio y un GIM patológico presentaron un riesgo equiparable a aquellos con RCV elevado. El metaanálisis de la *Ankle Brachial Index Collaboration* (30) mostró que el ITB modificaba de manera importante las categorías de riesgo cardiovascular según la función de Framingham, un 19% de varones y un 39% de mujeres cambiaron de categoría de riesgo. Sin embargo, este trabajo sólo incluyó estudios en países con elevado de riesgo. En nuestro país, hay un trabajo publicado por el grupo PERART (33), en el que también comprobaron que el ITB reclasificaba a una proporción importante de pacientes a un riesgo más elevado, según REGICOR, Framingham y SCORE. Concretamente, según REGICOR a un 8,1% de los varones y a un 5,8% de las mujeres, la mayoría de ellos eran pacientes con un riesgo intermedio. Los porcentajes era inferiores que en el trabajo previo debido a la menor prevalencia del ITB alterado en nuestro país. El principal inconveniente es que no tienen fase de seguimiento, por lo que no se puede asegurar que la reclasificación contribuya a mejorar la capacidad de predicción de las funciones de riesgo cardiovascular.

Por tanto, creemos que la inclusión del GIM o del ITB en la estratificación del riesgo cardiovascular podría estar indicada en aquellos sujetos asintomáticos, con un riesgo cardiovascular moderado o intermedio según REGICOR, para poder detectar un mayor número de sujetos con aterosclerosis subclínica y de esta manera plantear unas estrategias de prevención más adecuadas.

De los dos factores estudiados, creemos que probablemente el ITB sea el más adecuado, dado que su asociación con la aterosclerosis cérvico-cerebral es mayor que la del GIM, especialmente para la de grado moderado-grave. Además, su determinación a nivel de Atención Primaria es más fácil y puede ser llevada a cabo por personal de enfermería entrenado.

Con los datos que nos aportará la fase de seguimiento del estudio AsIA, podremos conocer el número de eventos vasculares (ictus, cardiopatía isquémica, muerte de origen vascular) que se producirán en nuestra cohorte. Esto nos permitirá evaluar la capacidad predictiva de GIM, ITB y REGICOR de este tipo de eventos en nuestra población, así como la evolución de la aterosclerosis subclínica asintomática, es decir, si verdaderamente este grupo de sujetos presentan un mayor número de ictus isquémicos o AITs.

#### **6.4. Limitaciones**

En primer lugar, el método diagnóstico para la detección de la aterosclerosis cérvico-cerebral, el dúplex transcraneal y carotídeo, tiene diferente sensibilidad para detectar estenosis según la localización. El dúplex transcraneal sólo es capaz de detectar estenosis a partir del 30% de reducción de la luz, sin embargo, el dúplex carotídeo puede detectar placas de ateroma en la pared que no ocasionan estenosis o son menores del 30%. Por este motivo, la prevalencia de aterosclerosis subclínica extracraneal es tan elevada, en cambio la intracraneal podría ser mayor si se pudieran detectar las estenosis menores del 30% o las placas de ateroma sin estenosis.

En segundo lugar, no existen valores de referencia del GIM validados en la población española. Por este motivo y siguiendo las recomendaciones de la literatura se consideró un GIM alterado como superior o igual a 0,9 mm. Sin embargo, este valor es muy similar al del percentil 75 del GIM de nuestra muestra (0,87mm).

## **7. CONCLUSIONES**

1. El índice tobillo-brazo alterado, el grosor íntima-media carotídeo alterado y un REGICOR $\geq$ 10 (riesgo vascular alto) se asociaron de forma independiente con la presencia de aterosclerosis cervico-cerebral subclínica de cualquier grado. Sólo el índice tobillo-brazo alterado y un REGICOR  $\geq$  15 (riesgo vascular muy alto) se asociaron de forma independiente con la presencia de aterosclerosis cervico-cerebral de grado moderado-grave.
2. El índice tobillo-brazo alterado, el grosor íntima-media alterado y un REGICOR $\geq$ 10 se asociaron de forma independiente a cualquier localización de la aterosclerosis cervico-cerebral (extracraneal, intracraneal y combinada). El ITB se asoció con más fuerza a la localización intracraneal y a la combinada, en comparación con la localización extracraneal.
3. La utilización del Grosor íntima-media y la del Índice tobillo-brazo alterados en combinación con la función de riesgo REGICOR, aumentaron la probabilidad de detectar la presencia de aterosclerosis cervico-cerebral subclínica. El índice tobillo-brazo identificó una mayor prevalencia de aterosclerosis cervico-cerebral, especialmente de grado moderado-grave, tanto en el grupo de riesgo vascular moderado como en el grupo de riesgo vascular alto.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

- [1] Ross R. Atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340:115-126
- [2] Sidney C, Smith Jr. Reducing the global burden of ischemic heart disease and stroke: a challenge for the cardiovascular community and the United Nations. *Circulation* . 2011;124:278-279
- [3] Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W,Jr, Richardson M, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992; 85:391-405.
- [4] Grau M, Marrugat J. Risk functions and the primary prevention of cardiovascular disease. *Rev Esp Cardiol*, 2008;61:404-416
- [5] Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976;38:46-51.
- [6] Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- [7] Wilson PW, D' Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silvershtaz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1847.
- [8] Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-362.
- [9] Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. On behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*2003;24:987-1003.
- [10] Assman G, Cullen P, Shulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of Acute Coronary Events based on 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation* 2002;105:310-315.
- [11] Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan S, Ordovas J, Cordon F, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham Function. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:253-261.
- [12] Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, Nam BH, Ramos R, Sala J, Solanas P, Cordon F, Gene-Badia J, D'Agostino RB, VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* . 2007;61:40-47.
- [13] Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, Subirana I, Fito M, Elosua R. Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol* . 2011;64:385-394.
- [14] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek



- T, Sitzler M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaut E, Woo KS, Zannad F, Zureik M. Mannheim Carotid Intima-media thickness Consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:75-80
- [15] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*, 2007; 25:1751-62
- [16] Junyent M, Gilabert R, Nuñez 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. *Med Clin (Barc)*, 2005; 125:770-4
- [17] Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke*, 2000; 31:2426-30
- [18] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzler M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;155:459-67.
- [19] Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. 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.
- [20] Van der Meer I, Bots M, Hofman A, Iglesias del Sol A, Van der Kuip D, Witteman J. Predictive value of non-invasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction. The Rotterdam study. *Circulation* 2004;109;30:841-850.
- [21] Aguilar-Shea A, Calvo Manuel E, Zamorano L. Intima media-thickness and its relation with the SCORE function in Spain. *Med Clin (Barc)* 2011; 136(15):653-8
- [22] Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intimamedia thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* . 2010;55:1600-1607.
- [23] Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC, Jr, Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* . 2010;122:2748-2764.
- [24] Fowkes FG. The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol* 1988;17:248-54.
- [25] Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, Pera G, Toran P, Sorribes M, Vicheto M, Reina MD, Sancho A, Albadejo C, Lussà J, the PERART/ARTPER study group. The Peripheral

Arterial disease study (PERART/ASTPER): prevalence and risk factors in the general population. BMC Public Health 2010; 10:38

- [26] Mostaza JM, Vicente I, Cairols M, Castillo J, González-Juanatey JR, Pomar JL, Lahoz C. Índice tobillo-brazo y riesgo vascular. Med Clin (Barc) 2003; 121(2): 68-73
- [27] Sander D, Poppert H, Sander K, Etgen T. The role of intima-media thickness, ankle-brachial index and inflammatory biochemical parameters for stroke risk prediction: a systematic review. Eur J Neurol, 2011;19(4):544-e36
- [28] Amitava Banarjee MA, Gerald Fowkes F et al. Associations between peripheral artery disease and ischemic stroke. Implications for primary and secondary prevention. Stroke, 2010;41:2102-2107
- [29] Meves SH, Diehm C, Berger K et al. Peripheral arterial disease as an independent predictor for excess stroke morbidity and mortality in primary-care patients: 5-year results of the getABI study. Cerebrovasc Dis 2010; 29: 546-554.
- [30] Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA 2008; 300: 197-208.
- [31] Agenelli G, Cimminiello C, Meneghetti G, Urbinati S. Low ankle brachial index predicts an adverse 1-year outcome after acute coronary and cerebrovascular events. J Thromb Haemost 2006; 4:2599-2606
- [32] Purroy F, Coll B, Oró M, Setó E, Piñol-Ripoll G et al. Predictive value of ankle brachial index in patients with acute ischaemic stroke. Eur J Neurol 2010; 17(4):602-6
- [33] Baena-Díez J, Alzamora MT, Forés R, Pera G, Torán P, Sorribes M et al. Ankle-brachial index improves the classification of cardiovascular risk: PERART/ARTPER Study. Rev Esp Cardiol 2011; 64(3):186-192
- [34] Cheng SW, Wu LL, Lau H, Ting AC, Wong J. Prevalence of significant carotid stenosis in Chinese patients with peripheral and coronary artery disease. Aust N Z Surg 1999;69:44-47
- [35] Mostaza JM, Gonzalez-Juanatey JR, Castillo J, Lahoz C, Fernández-Villaverde JM, Maestro-Saavedra FJ. Prevalence of carotid stenosis and silent myocardial ischemia in asymptomatic subjects with a low ankle-brachial index. J Vasc Surg 2009;49:104-108
- [36] Watanabe M, Kimura K et al. Peripheral arterial atherosclerosis in patients with extracranial, not intracranial, arterial stenosis. Internal Medicine 49: 1515-1519, 2010
- [37] Ratanakorn D, Keandoungchun J, Tegeler C. Coexistent extra and intracranial stenosis, cervical atherosclerosis, and abnormal ankle brachial index in acute ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2011;
- [38] J. Díaz-Guzmán a, J.A Egidio-Herrero b, B. Fuentes d, C. Fernández-Pérez c, R. Gabriel-Sánchez e, G. Barberà f, S. Abilleira. Incidencia de ictus en España: estudio Iberictus. Datos del estudio piloto. Rev Neurol. 2009;48(2):61-5

- [39] Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte, 2010. [www.ine.es](http://www.ine.es).
- [40] Wityk RJ, Lehman D, Klag M, Coresh J, Ahn H, Litt B. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke* . 1996;27:1974-1980.
- [41] Rincon F, Sacco RL, Kranwinkel G, Xu Q, Paik MC, Boden-Albala B, Elkind MS. Incidence and risk factors of intracranial atherosclerotic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* . 2009;28:65-71.
- [42] De Silva DA, Woon FP, Lee MP, Chen CP, Chang HM, Wong MC. South Asian patients with ischemic stroke: intracranial large arteries are the predominant site of disease. *Stroke* . 2007;38:2592-2594.
- [43] Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Pineda S, Yun SW, Ovbiagele B. Impact of metabolic syndrome on distribution of cervicocephalic atherosclerosis: data from a diverse race-ethnic group. *J Neurol Sci* . 2009;284:40-45.
- [44] Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* . 1995;26:14-20.
- [45] Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, Pandey DK. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke* . 2008;39:2396-2399
- [46] López-Cancio E, Galán A, Dorado L, Jiménez M, Hernández M, Millán M, Reverté S, Suñol A, Barallat J, Massuet A, Alzamora MT, Dávalos A, Arenillas JF. Biological Signatures of Asymptomatic Extra- and Intracranial Atherosclerosis : The Barcelona-AsIA (Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis) Study. *Stroke* Jul 2012.
- [47] Zhao L, Barlinn K, Sharma VK, Tsivgoulis G, Cava LF, Vasdekis SN, Teoh HL, Triantafyllou N, Chan BP, Sharma A, Voumvourakis K, Stamboulis E, Saqqur M, Harrigan MR, Albright KC, Alexandrov AV. Velocity criteria for intracranial stenosis revisited: an international multicenter study of transcranial Doppler and digital subtraction angiography. *Stroke* . 2011;42:3429-3434.
- [48] Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G. Assessment of  $\geq 50\%$  and  $< 50\%$  intracranial stenoses by transcranial color coded duplex sonography. *Stroke* . 1999;30:87-92.
- [49] Goessens BM, Visseren FL, Kapelle LI, Algra A, van der Graaf Y. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study. *Stroke*. 2007;38(5):1470-1475
- [50] Qureshi AI, Alexandrov AV, Tegeler CH, Hobson RW 2nd, Baker JD, Hopkins LN; Multidisciplinary Practice Guidelines Committee of the American Society of Neuroimaging; Society of Vascular and Interventional Neurology. Highlights of the guidelines for screening of extracranial carotid artery disease: a statement for healthcare professionals from the Multidisciplinary Practice Guidelines Committee of the American Society of Neuroimaging; cosponsored by the Society of Vascular and Interventional Neurology. *J Endovasc Ther*. 2007;14:469-74.

- [51] Society for Vascular Surgery. SVS Position Statement on Vascular Screening 2008. [www.vascularweb.org](http://www.vascularweb.org)
- [52] López-Cancio E, Dorado L, Millán M, Reverté S, Suñol A, Massuet A, Mataró M, Galán A, Alzamora M, Pera G, Torán P, Dávalos A, Arenillas JF. The population-based Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis Study (ASIA): rationale and design. *BMC Neurol.* 2011 Feb 17;11:22.
- [53] López-Cancio E, Dorado L, Millán M, Reverté S, Suñol A, Massuet A, Mataró M, Galán A, Alzamora M, Pera G, Torán P, Dávalos A, Arenillas JF. The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis (AsIA) study: prevalence and risk factors. *Atherosclerosis* 2012 Mar;221(1):221-5. Epub 2011 Dec 23.
- [54] Hathout GM, Fink JR, El-Saden SM, Grant EG. Sonographic NASCET index: a new Doppler parameter for assessment of internal carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005 26(1):68-75
- [55] Baldassarre D, Amato M, Pustina L, Castelnuovo S, Sanvito S, Gerosa L, et al. Measurement of carotid artery intima-media thickness in dyslipidemic patient increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events. *Atherosclerosis.* 2007;191:403-8.