



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

# CARGA ATEROSCLERÓTICA SUBCLÍNICA EN HIPERTENSOS NO DIABÉTICOS SEGUIDOS EN ATENCIÓN PRIMARIA. ESTUDIO TOBRAGIM

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

AUTOR: JOSÉ MANUEL RAMÍREZ TORRES

DIRECTORES: PEDRO VALDIVIELSO FELICES

MIGUEL ÁNGEL BARBANCHO FERNÁNDEZ

TUTOR: JOSÉ NAPOLEÓN PÉREZ FARINÓS

Málaga, abril 2024





## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña JOSÉ MANUEL RAMÍREZ TORRES

Estudiante del programa de doctorado CIENCIAS DE LA SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: CARGA ATEROSCLERÓTICA SUBCLÍNICA EN HIPERTENSOS NO DIABÉTICOS SEGUIDOS EN ATENCIÓN PRIMARIA. ESTUDIO TOBRAGIM

Realizada bajo la tutorización de JOSÁ NAPOLEÓN PÉREZ FARINÓS y dirección de PEDRO M. VALDIVIELSO FELICES Y MIGUEL ÁNGEL BARBANCHO FERNÁNDEZ (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 8 de ABRIL de 2024

Fdo.: JOSÉ MANUEL RAMÍREZ TORRES Doctorando/a	Fdo.: JOSÉ NAPOLEÓN PÉREZ FARINÓS Tutor/a
Fdo.: PEDRO M. VALDIVIELSO FELICES Y MIGUEL ÁNGEL BARBANCHO FERNÁNDEZ	



AENOR



Edificio Pabellón de Gobierno. Campus El Ejido.  
29071

Tel.: 952 13 10 28 / 952 13 14 61 / 952 13 71 10

E-mail: doctorado@uma.es



Director/es de tesis

D. Pedro Valdivieso Felices, Catedrático de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

D. Miguel Ángel Barbancho Fernández, Profesor Titular de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

D. Jose Napoleón Pérez Farinós, Profesor Titular de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Málaga.

CERTIFICAN Que D. José Manuel Ramírez Torres

ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: CARGA ATEROSCLERÓTICA SUBCLÍNICA EN HIPERTENSOS NO DIABÉTICOS SEGUIDOS EN ATENCIÓN PRIMARIA. ESTUDIO TOBRAGIM, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y que la publicación en coautoría que avala la presentación de esta tesis y cuyas referencias son:

Ramírez-Torres, J.M., López-Téllez, A., Ariza, M.J. *et al.* Subclinical atherosclerosis burden in non-diabetic hypertensives treated in primary care center: the IMTABI study. *BMC Prim. Care* 24, 43 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12875-023-01997-8>

Ramírez Torres, José Manuel; López Téllez, Antonio; Valdivielso, Pedro; Barbancho Fernández, Miguel Ángel. Evaluación de la carga aterosclerótica en hipertensos con prediabetes. *Clin Investig Arterioscler*; 31(4): 160-165, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.01.003>

no ha sido utilizada en tesis anteriores ni en la Universidad de Málaga ni en otras Universidades.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en

Málaga, 8 de abril de 2024.

Firman todos

Directores

Director: Pedro Valdivieso Felices

Director: Miguel Ángel Barbancho  
Fernández

Tutor/a: José Napoleón Pérez Farinós

## Para mi mujer y mi hijo



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: José Manuel Ramírez Torres

 <https://orcid.org/0000-0003-4029-8780>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



# AGRADECIMIENTOS

A los Profesores Doctores Pedro Valdivielso y Miguel Ángel Barbancho por aceptar dirigir esta tesis, y por su guía y acompañamiento durante todo el proceso de su elaboración.

A José Napoleón Pérez Farinós, de la Facultad de Ciencias de la Salud, por su labor de tutorización.

A Jesús Vergara y Teresa Arrobas por su contribución como evaluadores externos.

A María José Ariza y José Rioja, del CIMES, por el procesamiento y análisis de las muestras.

A Antonio López Téllez, Médico de Familia del CS Puerta Blanca, por su asesoramiento y continuada e incondicional ayuda.

A los pacientes del CS Puerta Blanca por su aceptación a participar en el estudio.

A los compañeros del CS Puerta Blanca, médicos y profesionales de enfermería, por su magnífica y desinteresada colaboración.

A todas las personas, que con su ayuda han contribuido a la realización de esta tesis.

# DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Tanto el doctorando, como los directores de la tesis, declaran no tener ningún conflicto, ni interés derivado con terceros como consecuencia del desarrollo de este estudio.

Parte de esta tesis doctoral, fue desarrollada gracias a la financiación obtenida con una beca de la Fundación Española de Arterioesclerosis y de la Sociedad Española de Arterioesclerosis, 2016.

# ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	9
1. Enfermedad arteriosclerótica.....	10
1.1. Concepto .....	10
1.2. Epidemiología .....	11
1.3. Factores de riesgo .....	14
1.3.1. Factores de riesgo clínicos .....	14
1.3.2. Factores de riesgo relacionados con el estilo de vida .....	30
1.3.3. Factores de riesgo ambientales .....	35
1.3.4. Factores de riesgo psicosociales .....	37
1.4. Etiopatogenia .....	40
1.4.1. Inicio y progresión de la aterosclerosis.....	41
1.4.2. Complicaciones de la aterosclerosis .....	51
1.5. Manifestaciones clínicas .....	60
2. Estimación del riesgo cardiovascular (RCV).....	62
2.1. Concepto y estimación del RCV total .....	62
2.2. Actitud terapéutica según nivel de riesgo .....	76
3. Técnicas de imagen útiles en la reestratificación del RCV .....	77
3.1. Índice tobillo-brazo .....	77
3.2. Medida de la rigidez arterial. Velocidad de onda de pulso .....	80
3.3. Score de calcio coronario .....	83
3.4. Ecografía vascular .....	85
3.4.1. Grosor íntima-media .....	86
3.4.2. Placa aterosclerosa .....	90
II. JUSTIFICACIÓN .....	97
III. OBJETIVOS .....	99
IV. METODOLOGÍA.....	101
1. Diseño .....	102
2. Emplazamiento .....	102
3. Población y muestra .....	102
4. Variables .....	103
4.1. Variable dependiente .....	103

4.2. Variables independientes .....	104
4.2.1. Variables sociodemográficas.....	104
4.2.2. Variables de comorbilidades .....	104
4.2.3. Tratamiento.....	106
4.2.4. Riesgo cardiovascular .....	106
4.2.5. Exploración .....	107
4.2.6. Datos de laboratorio .....	108
4.2.7. Características genéticas .....	109
5. Recogida de datos .....	110
6. Análisis estadístico .....	110
7. Autorizaciones. Aspectos éticos .....	110
V. RESULTADOS .....	111
1. Características de la muestra .....	112
2. Prevalencia de carga aterosclerótica subclínica .....	113
3. Reclasificación del RCV .....	114
4. Características clínicas y de laboratorio .....	114
5. Tratamiento farmacológico y control de factores de riesgo.....	117
6. Datos relacionados con genotipos APOE y LIPC .....	119
7. Análisis multivariante .....	120
VI. DISCUSIÓN .....	122
1. Características de la muestra .....	123
2. Prevalencia de carga aterosclerótica subclínica.....	124
3. Reclasificación del RCV .....	125
4. Carga aterosclerótica y factores asociados .....	126
5. Tratamiento hipolipemiente y antihipertensivo .....	126
6. Factores genéticos .....	127
7. Análisis multivariante .....	128
8. Limitaciones .....	130
VII. CONCLUSIONES .....	132
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	134
IX. ABREVIATURAS .....	168
X. ANEXOS .....	171

# I. INTRODUCCIÓN

# 1. ENFERMEDAD ARTERIOSCLERÓTICA

## 1.1. CONCEPTO

La aterosclerosis/arteriosclerosis se puede definir como una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva que afecta a las arterias de mediano y gran calibre, en diferentes territorios arteriales. Las placas ateroscleróticas en la superficie de la aorta fueron descritas por patólogos alemanes en el siglo XIX (Leibowitz 1970). La palabra aterosclerosis se deriva de la palabra griega atheros , que significa papilla, y describe la sustancia que exuda de las placas al cortarlas (Goldstein y Brown 2015).

La teoría lipídica de la arteriosclerosis fue enunciada hace más de 100 años y se ha visto ratificada en las últimas décadas en base a la evidencia epidemiológica, genética, experimental y de estudios de intervención (Guijarro y Cosín-Sales 2021; Borén et al. 2020)

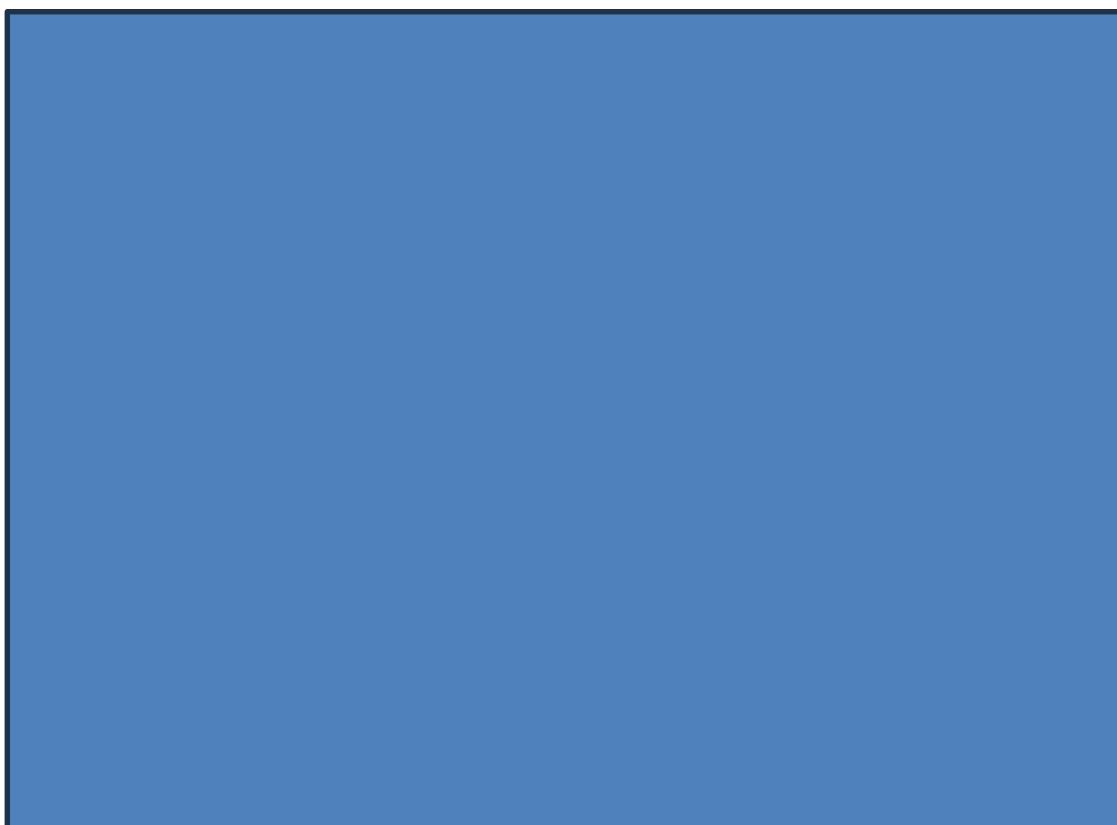
La aterosclerosis es el proceso patogénico que subyace a las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular (ECV). Mediante la reducción progresiva del diámetro de la luz del vaso o el desarrollo brusco de un trombo, se provoca una obstrucción al flujo sanguíneo normal a los diferentes tejidos, pudiendo afectar al corazón (cardiopatía isquémica), cerebro (ictus) o extremidades (enfermedad arterial periférica). Actualmente la aterosclerosis se considera un proceso inflamatorio crónico que precede a las manifestaciones clínicas en varias décadas. El proceso inicial que promueve el desarrollo de la placa es la disrupción de la integridad del endotelio y su función. La formación de la placa se produce por la acumulación de partículas lipídicas en zonas predispuestas y está facilitado por procesos de inflamación, necrosis, fibrosis y calcificación. Su desarrollo está muy ligado a la exposición prolongada a determinados factores de riesgo, que interactúan con otros factores ambientales, los genes y la susceptibilidad de cada organismo. Durante la vida del individuo, la enfermedad suele evolucionar de forma indolente, hasta que la progresión de la placa provoca su desestabilización y rotura, dando lugar a una situación de isquemia del órgano afectado (Ros et al. 2021).

El desarrollo de lesiones ateroscleróticas requiere lipoproteínas de baja densidad. Otros factores de riesgo para la aterosclerosis y sus complicaciones trombóticas incluyen hipertensión, tabaquismo y diabetes mellitus. La

creciente evidencia también apunta a un papel del sistema inmunitario, ya que los factores de riesgo emergentes incluyen la inflamación y la hematopoyesis clonal. Los estudios de biología celular y molecular de la aterogénesis han proporcionado una visión considerable de los mecanismos que vinculan todos estos factores de riesgo con el desarrollo del ateroma y las manifestaciones clínicas de esta enfermedad (Libby, Buring, et al. 2019).

## **1.2. EPIDEMIOLOGÍA**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), derivadas en su mayoría de la arteriosclerosis, continúan siendo la principal causa de muerte en el mundo occidental y de modo creciente en países en vías de desarrollo (Timmis et al. 2022). En las últimas cinco décadas, la mortalidad debida a ECV ha disminuido en países de Europa, Norte de África, Asia Central y Oriente próximo con altos ingresos (figura disponible en <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab892>), pero continúa aumentando en muchos de los países con ingresos medios (Tadayon, Wickramasinghe, y Townsend 2019). En estos, las tasas de incidencia estimadas son aproximadamente un 30% más altas en comparación con los países de ingresos altos (Mendis, Puska, y Norrving 2011).



La carga de las ECV está significativamente influenciada por las características sociodemográficas de la población, en particular su estructura de edad junto con el origen étnico, la urbanización y el nivel socioeconómico (Timmis et al. 2022).

La esperanza de vida, y con ella la proporción de personas mayores de 65 años, está aumentando en muchos países de ingresos medios a tasas similares a las de los países de ingresos altos y esto acelera la creciente carga de ECV (Gaziano et al. 2010).

El gasto en las patologías cardiovasculares constituye el componente más alto del costo de la atención médica y en 2016 representó aproximadamente el 16% del gasto en un grupo de 11 países europeos de altos ingresos (Timmis et al. 2022).

En España, las enfermedades del sistema circulatorio siguen siendo la primera causa de muerte. En 2020, el primer año de la pandemia de la COVID-19, murieron en España 119.853 personas por causa cardiovascular, lo que supuso el 24,3% de los fallecimientos totales. Los tumores, con 112.741 defunciones (22,8%), fueron la segunda causa de muerte en nuestro país; y las enfermedades infecciosas y parasitarias, entre las que se encuentra la COVID-19, se situaron como la tercera causa de muerte con 80.796 fallecimientos (16,4%). Respecto al año anterior, la mortalidad cardiovascular subió un 2,8% (Pérez-Villacastín y Macaya 2021)

La tasa media estandarizada de mortalidad cardiovascular en 2020 fue de 219,4 fallecimientos por cada 100.000 habitantes (figura disponible en <https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/13104-coincidiendo-con-la-pandemia-la-mortalidad-cardiovascular-vuelve-a-crecer>). Las ciudades autónomas de Ceuta, con 321,6 fallecimientos por cada 100.000 habitantes, y Melilla, con 298,5 fallecimientos por cada 100.000 habitantes, registraron las tasas más altas de todo el país. Por comunidades autónomas, Andalucía (282,3), la Región de Murcia (260,9) y Extremadura (245,4) son las regiones donde se produjeron más fallecimientos por enfermedades del sistema circulatorio y otras cuatro más (Comunidad Valenciana, Principado de Asturias, Canarias y Castilla-La Mancha) registraron tasas estandarizadas de mortalidad cardiovascular por encima de la media (Pérez-Villacastín y Macaya 2021).

En los años posteriores la tendencia se ha mantenido. Así, en 2022, el 26,0% de las defunciones en España se debieron a enfermedades del sistema circulatorio y el 24,8% a tumores (Instituto Nacional de Estadística 2023).



Además, siguen muriendo más mujeres que hombres por ECV. Del total de fallecimientos por enfermedades del sistema circulatorio, el 53,32% fueron mujeres y el 46,67%, hombres. En todas las comunidades autónomas se manifiesta esta diferencia (Pérez-Villacastín y Macaya 2021).

Aunque los fallecimientos por enfermedades cerebrovasculares van en descenso en los últimos años, siguen siendo la principal causa de muerte dentro de las enfermedades del sistema circulatorio, tanto en hombres como en mujeres (figura disponible en <https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/13104-coincidiendo-con-la-pandemia-la-mortalidad-cardiovascular-vuelve-a-crecer>). A diferencia de la mortalidad por infarto agudo de miocardio que también ha ido disminuyendo, la insuficiencia cardiaca presenta un aumento en los últimos años (Pérez-Villacastín y Macaya 2021).



## **1.3. FACTORES DE RIESGO**

### **1.3.1. Factores de riesgo clínicos**

El Framingham Heart Study identificó los principales factores de riesgo que predisponen al desarrollo de ECV (Mahmood et al. 2014). Posteriormente el estudio INTERHEART confirmó que la hipertensión, la dislipidemia, la obesidad y la diabetes, junto con los factores psicológicos y los factores relacionados con el estilo de vida representan el 90% del riesgo atribuible poblacional de infarto agudo de miocardio (Yusuf et al. 2004).

#### **1.3.1.1. Hipertensión arterial**

La hipertensión arterial (HTA) constituye el principal factor de riesgo mundial de ECV (Danaei et al. 2014) y el factor de riesgo modificable más importante, representando el 48% de todos los accidentes cerebrovasculares y el 18% de todos los eventos coronarios (Poznyak et al. 2022).

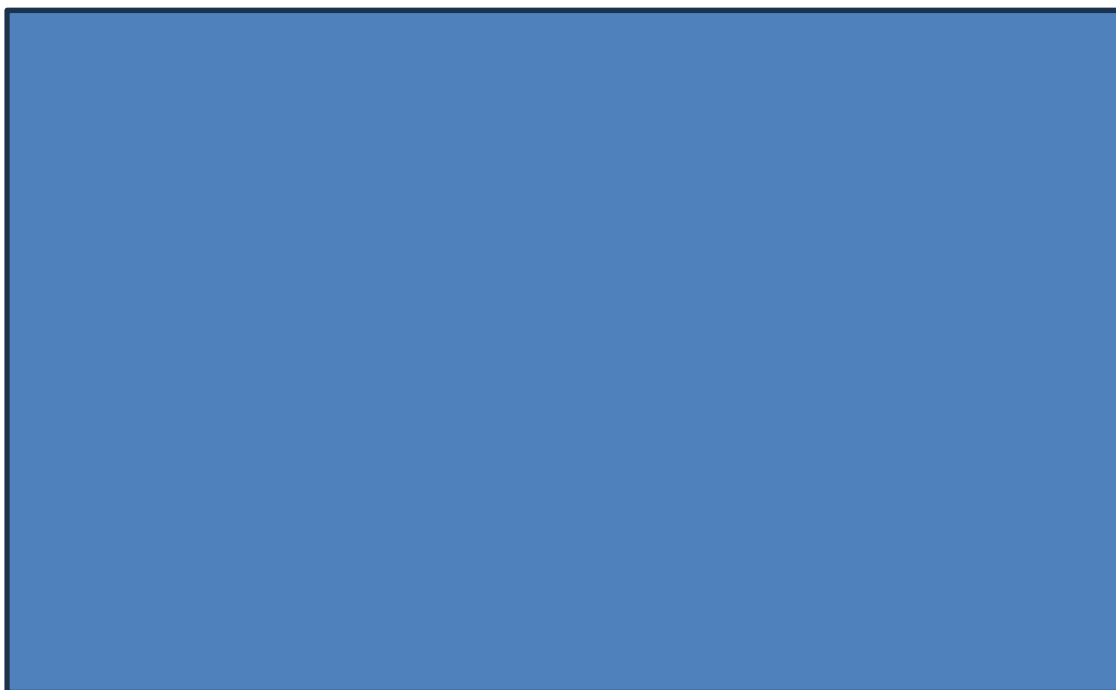
Hace años se demostró la existencia de una relación lineal continua entre los niveles de presión arterial (PA) y el riesgo de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio a partir de niveles de PA sistólica (PAS) tan bajos como 90 mmHg y PA diastólica (PAD) de 75 mmHg (Lewington S. y Clarke R. 2002). Estos autores descubrieron que, por cada 20 mmHg de elevación de la PAS o 10 mmHg de la PAD, se duplicaba el riesgo de enfermedad coronaria mortal o ictus.

La PA elevada es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, enfermedad renal crónica y fibrilación auricular (Visseren et al. 2021).

Los datos sobre los efectos de la elevación de la PA en los eventos cardiovasculares (CV) se resumen en la tabla disponible en <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.959285> (Poznyak et al. 2022).

Un reciente estudio (González-Guerra et al. 2021) ha demostrado que, en el modelo preclínico de aterosclerosis, el efecto mecánico que produce un aumento leve de la PA estimula directamente la progresión de las lesiones ateroscleróticas independientemente de la activación del sistema renina-angiotensina. Este hallazgo es coherente con la hipótesis de que no sólo la

hipertensión, sino incluso una PA no óptima es un factor de riesgo para el progreso de la aterosclerosis (Ogata et al. 2019).



La PAS es un mejor predictor de eventos que la PAD después de los 50 años (Mancia et al. 2023). Además de estudios previos que sugieren que la elevación de la PAD se asocia a un mayor riesgo en individuos jóvenes (Sundström et al. 2011), estudios más recientes indican un mayor riesgo de eventos cardiovasculares tanto para elevaciones de la PAS como de la PAD en adultos jóvenes (Son et al. 2018).

En aquellos pacientes sin factores de riesgo clásicos y cuya PAS es inferior a 130 mmHg, la aparición de lesiones ateroscleróticas, así como el riesgo de eventos adversos incidentes, aumentan a medida que la PAS aumenta por encima de 90 mmHg (Gronewold et al. 2019).

La relación entre la HTA con la arteriosclerosis, específicamente con la enfermedad coronaria, se muestra en la figura disponible en <https://thoracickey.com/hypertension-in-ischemic-heart-disease/>.

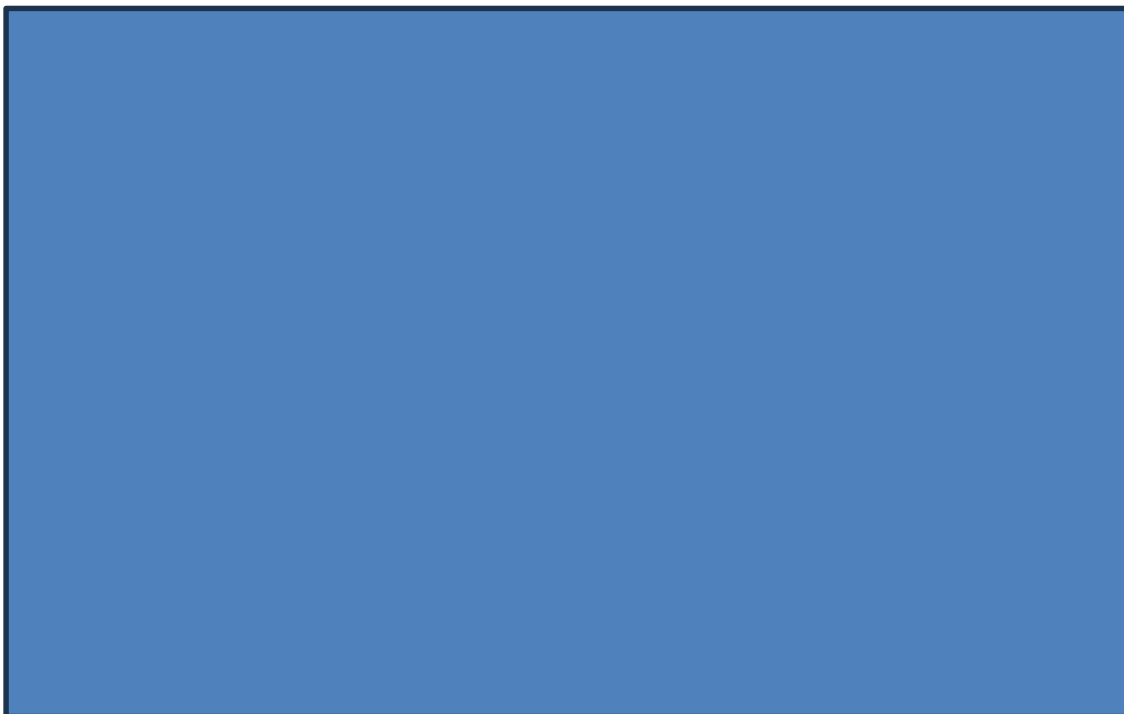
La elevación crónica de la PA acelera el proceso aterosclerótico y sus complicaciones (Frostegård 2013) . A este respecto, la interacción compleja de inflamación, citocinas, radicales libres, factores de crecimiento, lípidos y factores endocrinos y paracrinosis afectan negativamente a la función endotelial y provocan, a través de una vía común, hipertrofia y reducción de la distensibilidad de arterias y arteriolas de tamaño grande y mediano. La hipertensión causa fragmentación y fractura de las fibras de elastina, así

como depósito de colágeno en las arterias, cambios que contribuyen al engrosamiento y rigidez de las mismas. La hipertensión también induce disfunción endotelial, lo que reduce muchas funciones dependientes del endotelio (p. ej., capacidad vasodilatadora, anticoagulación, trombólisis) (Themes 2019).

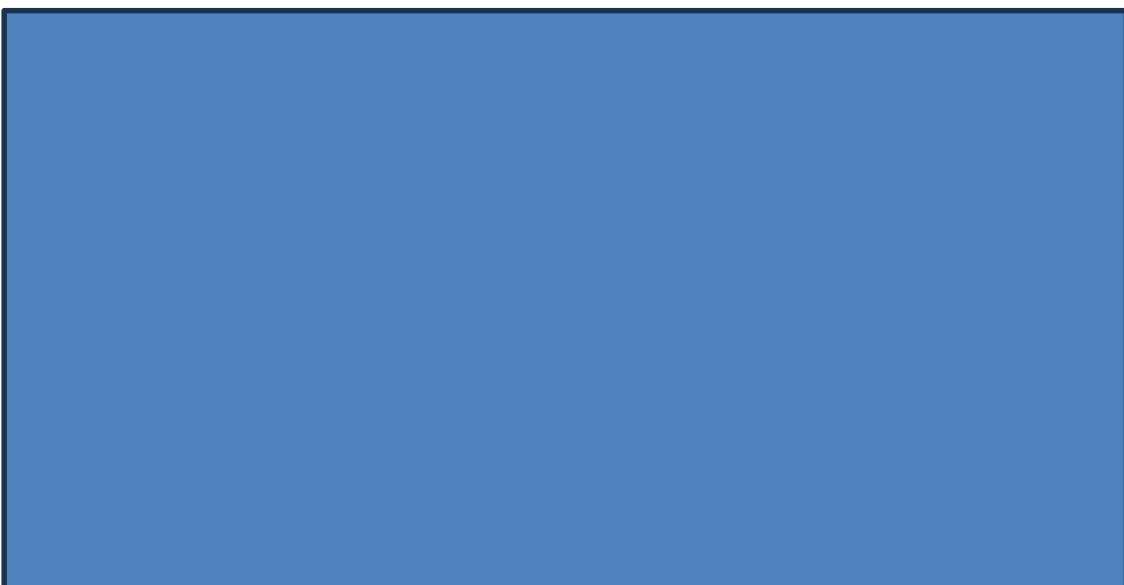


La hipertrofia ventricular izquierda, característica de la cardiopatía hipertensiva, exacerba la enfermedad coronaria al favorecer la isquemia miocárdica producida por una reserva coronaria disminuida y una mayor demanda de oxígeno del miocardio (Escobar 2002). La consecuencia es un aumento de sus complicaciones, como infarto de miocardio, angina, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular (Rosendorff y Committee 2007). El tratamiento para reducir la PA proporciona una protección significativa frente a los eventos cardiovasculares, con un mayor beneficio de un tratamiento más intensivo en pacientes con más riesgo (enfermedad vascular, enfermedad renal o diabetes concomitantes) (Xie et al. 2016), considerando que los límites más bajos de PAS están impuestos por consideraciones de tolerabilidad y seguridad (Visseren et al. 2021). Un metanálisis reciente (Rahimi et al. 2021) evidenció que una reducción de 5 mm Hg de la PAS redujo el riesgo de eventos CV importantes en aproximadamente un 10 %, independientemente de diagnósticos previos de

ECV, e incluso con valores de presión arterial normales o normales altos (figura disponible en [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00590-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00590-0)).



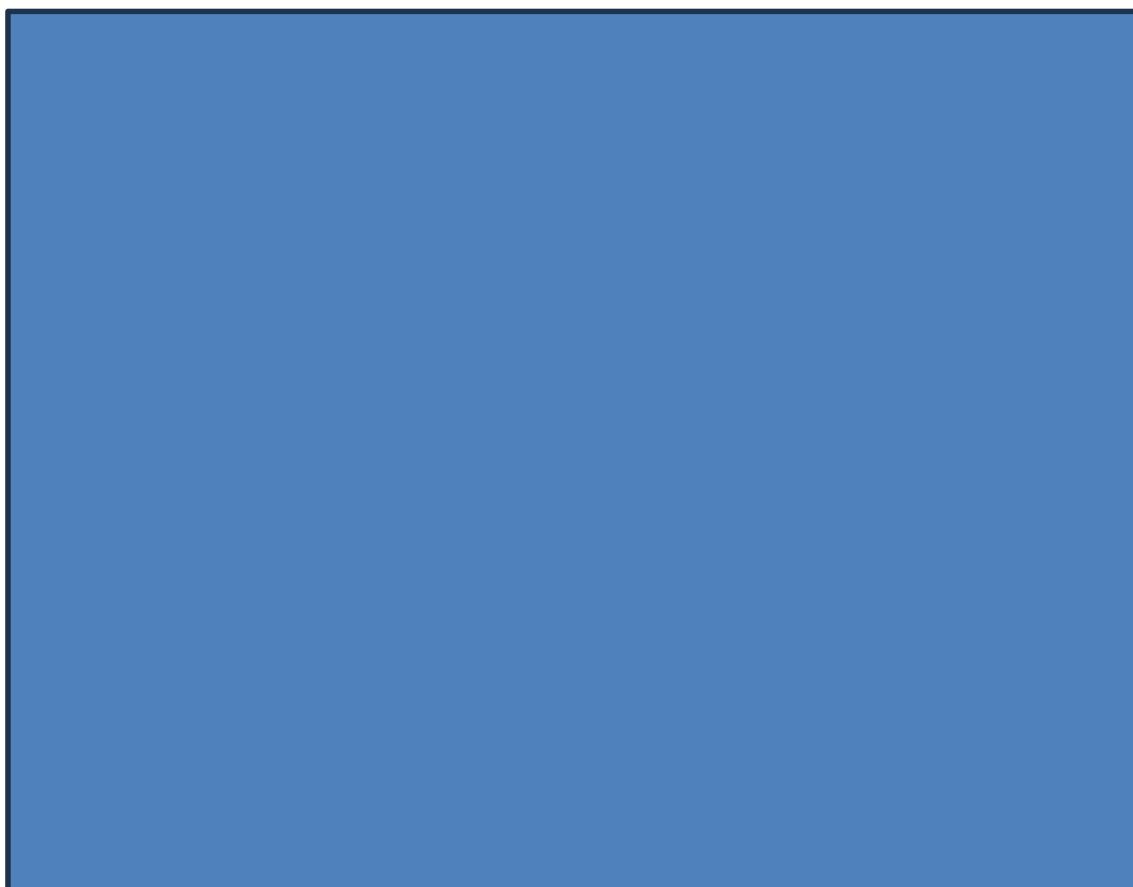
Aunque el beneficio del tratamiento antihipertensivo es indudable, se observa que, incluso en pacientes hipertensos tratados y controlados, la reducción del riesgo de ECV y la supervivencia no llegan a igualar al riesgo de pacientes no hipertensos (figura disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1999-4>) (da Silva et al. 2015). Esto puede deberse a que la hipertensión no conocida durante un tiempo prologado conduce a daños en los órganos diana que no son totalmente reversibles con el tratamiento (Gronewold et al. 2019).



A nivel mundial, se calcula que la prevalencia de HTA estandarizada por mujeres y hombres es del 32% y el 34% respectivamente (Zhou et al. 2017). Se observa que la prevalencia ha ido aumentando con el tiempo (Mills, Stefanescu, y He 2020), en más de un 138% entre 1990 y 2019 (Lu y Lan 2022)

Las encuestas internacionales muestran que las tasas de PAS elevada ( $\geq 140$  mmHg) han aumentado sustancialmente en las últimas cuatro décadas, especialmente en países de ingresos bajos y medianos, con aumento del número de años perdidos por discapacidad y las muertes atribuibles a la hipertensión (Zhou et al. 2017).

En los países miembros de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) (figura disponible en <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab892>), la media de prevalencia estandarizada por edad de PA elevada tuvo una tendencia a la baja entre 1980 y 2015 del 35,2% (IC: 31,7-38,4%) al 25% (IC: 19,9-28,5%). Esta disminución fue menos marcada en los países de ingresos medios en comparación con los países de ingresos altos (Timmis et al. 2022).



### 1.3.1.2. Colesterol

El colesterol no contenido en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) incluye el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) junto con el colesterol remanente contenido en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las de densidad intermedia (IDL). El colesterol no-HDL es uno de los principales determinantes del riesgo de ECV, que aumenta con la exposición acumulada durante la edad adulta temprana y la mediana edad (FERENCE et al. 2012; Domanski et al. 2020).

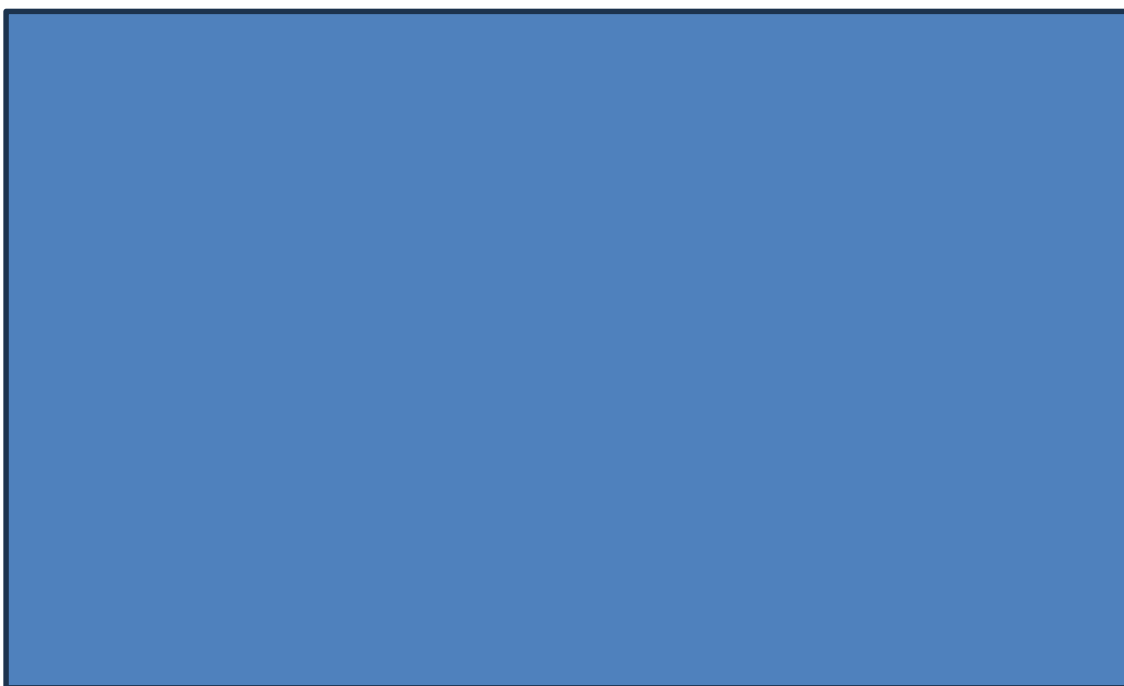
La relación directa y continua entre la concentración plasmática de colesterol total y LDL-C con episodios de enfermedad coronaria se observó inicialmente en los estudios de Framingham, Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) y el ensayo clínico de las Lipid Research Clinics. Se ha observado que esta relación, aunque continua, no es lineal (figura disponible en <https://doi.org/10.1001/jama.300.11.1343>), ya que su pendiente es más acusada con los valores extremos de colesterol (Stamler y Neaton 2008; Jellinger et al. 2017).



Además, esta relación es independiente de otros factores de riesgo de ECV y ha sido confirmada en muchos otros estudios observacionales, de intervención con fármacos hipolipemiantes y en los estudios de aleatorización mendeliana (Guijarro et al. 2023).

El exceso de colesterol se asocia a disfunción del endotelio arterial que cursa con una tendencia al vasoespasmó y la trombosis, y también a que las placas de ateroma posean un núcleo lipídico más grande y una cápsula fibrosa más delgada, lo que favorece la aparición de fisuras y su ruptura (Di Giovanni y Nicholls 2022).

Existe una intensa correlación entre la concentración de colesterol total en el plasma sanguíneo y el colesterol de las lipoproteínas aterogénicas que lo transportan, que son las que contienen una molécula de ApoB por partícula lipoproteica (Guijarro et al. 2023). Las distintas partículas lipídicas se muestran en la figura disponible en [https://irp.cdn-website.com/789c52f8/files/uploaded/Dislipidemia%20Aterogénica\\_INTERA\\_C.pdf](https://irp.cdn-website.com/789c52f8/files/uploaded/Dislipidemia%20Aterogénica_INTERA_C.pdf)

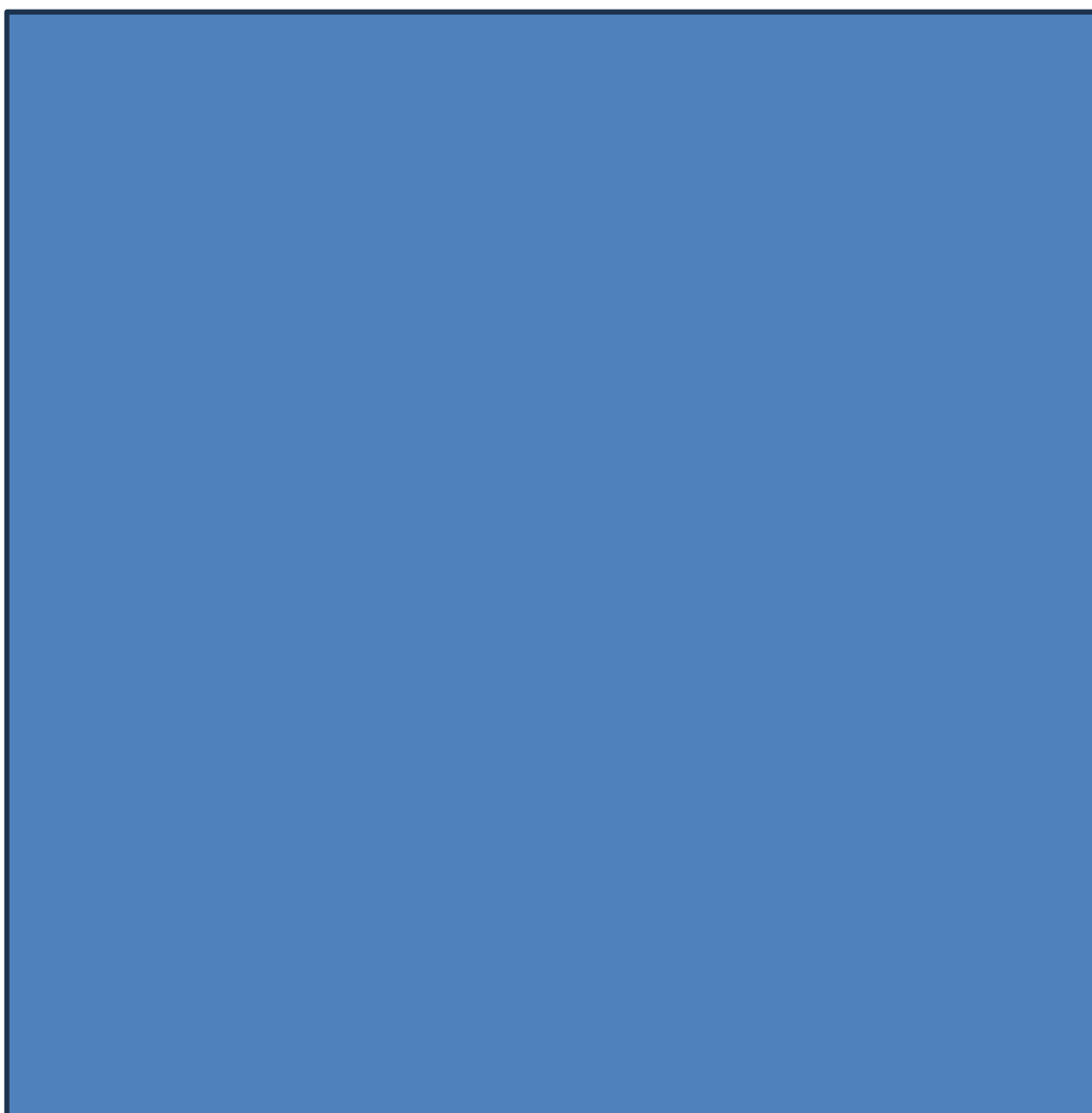


El colesterol no HDL abarca todas las lipoproteínas aterogénicas (que contienen apo-B) y se calcula como: colesterol total - HDL-C = no HDL-C.

La relación entre el colesterol no-HDL y el RCV es al menos tan fuerte como la existente con el LDL-C. Los niveles de colesterol no-HDL contienen, en esencia, la misma información que una medición de la concentración plasmática de apo-B (Pencina et al. 2019).

La hipercolesterolemia familiar presenta una afectación heterocigota en aproximadamente 1:500 personas. Provoca una elevación considerable de las concentraciones séricas de colesterol total (> 300 mg/dl), que a menudo ocasiona un infarto de miocardio prematuro (Sjouke et al. 2015).

El HDL-C está inversamente asociado con el riesgo de ECV. Los niveles muy bajos de HDL-C pueden indicar un riesgo más elevado de ECV, aunque no hay evidencia de que su aumento en el plasma reduzca dicho riesgo (Holmes et al. 2015; Voight et al. 2012a; Frikke-Schmidt et al. 2008). Incluso existen algunos informes sobre un aumento de los eventos CV y de la mortalidad asociados con niveles muy altos de HDL-C. En realidad, se puede concluir que el colesterol HDL y el riesgo de mortalidad presentan una asociación en forma de U (figura disponible en <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-19/high-density-lipoprotein-cholesterol-and-risk-of-cardiovascular-disease>), donde el riesgo de muerte aumenta con niveles bajos y altos de HDL-C (Güleç y Erol 2020).



Así, un HDL-C inferior a 40 mg/dl en los hombres y 45 mg/dl en las mujeres se asocia a mayor riesgo de ECV (J. M. Mostaza et al. 2022), aunque no se considera como un objetivo terapéutico.

La disminución del colesterol es uno de los principales objetivos de los programas de reducción del riesgo, en los que el tratamiento en personas sin antecedentes de ECV (prevención primaria) puede producir una reducción del 15% del riesgo de muerte vascular por cada 3,8 mg/dl de reducción del LDL-C (Collaborators 2012; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration et al. 2015; Silverman et al. 2016). La disminución del LDL-C reduce de manera segura el riesgo de ECV incluso manteniendo niveles bajos (inferiores a 55 mg/dl) de LDL-C (FERENCE et al. 2017a).

Desde un punto de vista fisiopatológico, la reducción del LDL-C se asocia a una mejoría de la función endotelial y a una disminución del tamaño y vulnerabilidad de las placas de ateroma (Di Giovanni y Nicholls 2022).

Varios ensayos clínicos han indicado claramente que cuanto más bajos son los valores de LDL-C alcanzados, menor es el riesgo de futuros eventos cardiovasculares, sin límite inferior para los valores de LDL-C o efecto de "curva en J" (Mach et al. 2020).

La reducción relativa en el riesgo de ECV es proporcional al tamaño absoluto del cambio en el LDL-C, independientemente de los medicamentos utilizados para lograr dicho cambio (C. T. T. (CTT) Collaboration 2010). Por otra parte, el beneficio absoluto de reducir el LDL-C depende del riesgo absoluto de ECV, por lo que incluso una pequeña reducción del LDL-C puede ser beneficiosa en un paciente de riesgo alto/muy alto (Collaborators 2012).

El efecto preventivo del tratamiento con estatinas, a igualdad de riesgo, se observa por igual en los hombres y en las mujeres y es, en términos absolutos, mayor en los pacientes con dislipidemia mixta que en los que presentan una hipercolesterolemia aislada, debido al mayor riesgo absoluto de la primera (Guijarro et al. 2023).

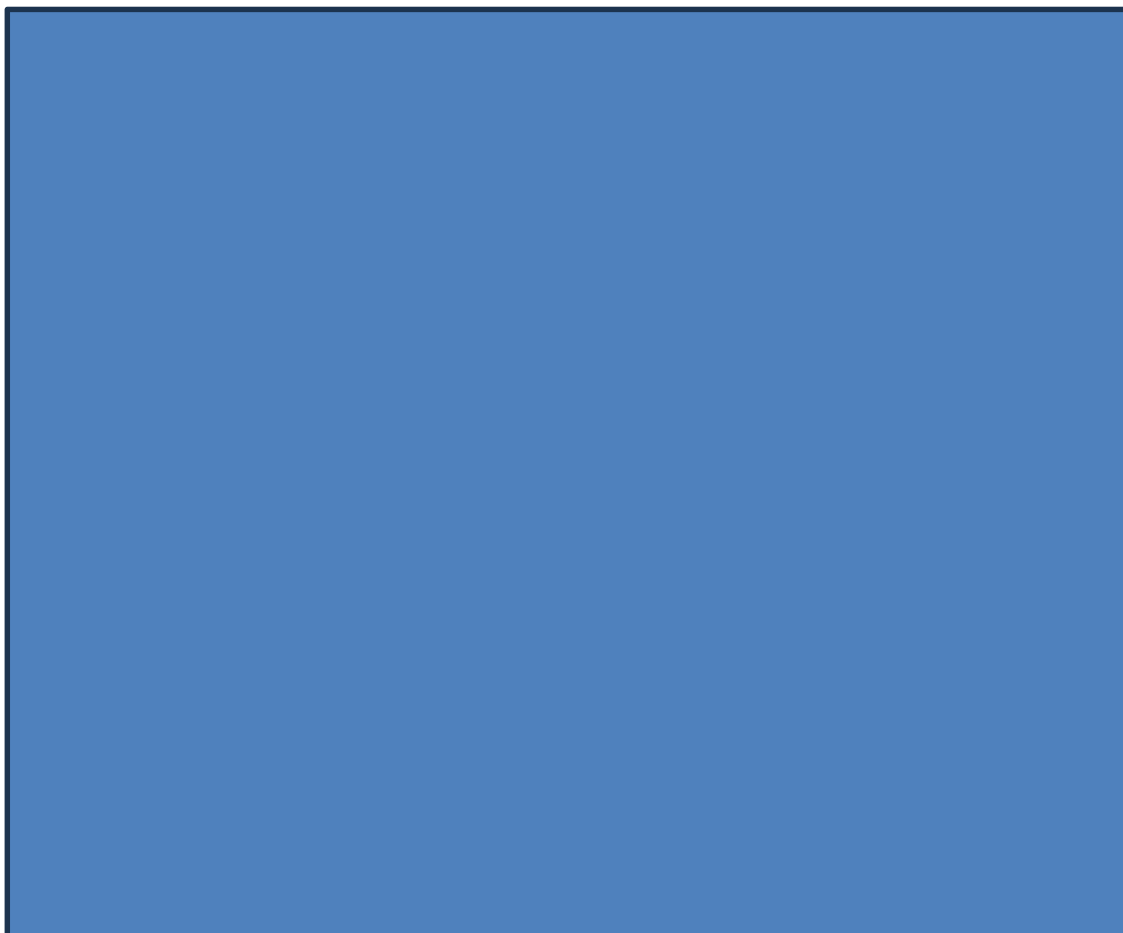
Existe evidencia de que incluso en personas con bajo riesgo de ECV, la reducción del LDL-C se asocia a un efecto preventivo que, aunque modesto, supera el riesgo de los efectos secundarios (Mach et al. 2020; Visseren et al. 2021)

Estudios de aleatorización mendeliana han confirmado que cuanto antes se inicia la intervención sobre el exceso de colesterol, mayor es el beneficio

obtenido. Se acepta que existe un efecto «legado» en la intervención terapéutica, ya que los pacientes que inician tempranamente el tratamiento presentan a largo plazo un menor riesgo de ECV que los que inician el mismo tratamiento más tardíamente (FERENCE et al. 2017a).

La prevalencia del colesterol total elevado supera el 50% en los países de renta alta (World Health Organization 2023a) y el tratamiento utilizado suele ser insuficiente. En la encuesta EUROASPIRE V, más de la mitad de las personas con dislipidemia no alcanzaron los objetivos de tratamiento del LDL-C (Kotseva et al. 2021).

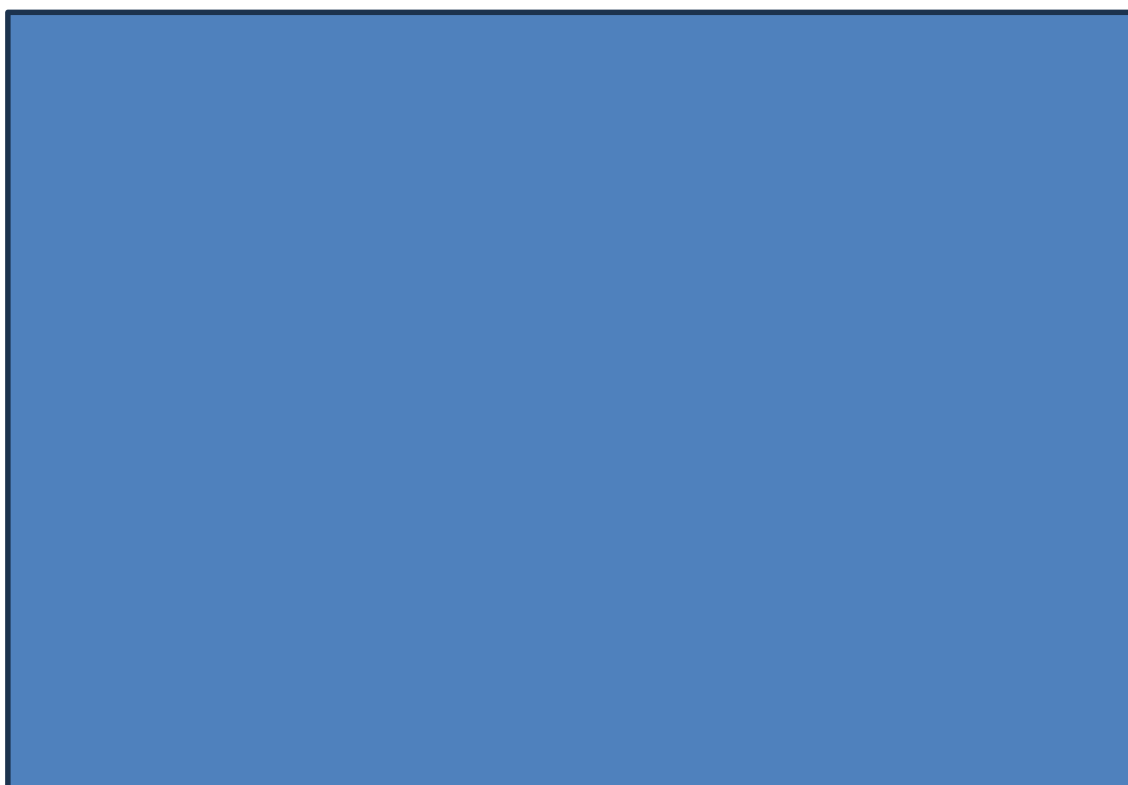
En las últimas décadas se ha observado (figura disponible en <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab892>) un mayor descenso en los niveles de colesterol no-HDL en los países de renta alta (20,7% en mujeres y 21,2% en hombres), que en los países de ingresos bajos (4,4% en mujeres y 4,8% en hombres). Respecto al C-HDL, la media en las mujeres presentó un ligero aumento mientras que en los hombres prácticamente no se modificó. Estos cambios fueron similares en los países de ingresos medios y altos (Timmis et al. 2022).



### 1.3.1.3. Obesidad/ Adiposidad

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por un exceso de adiposidad, que se asocia con otros factores de ECV (resistencia a la insulina, dislipidemia, diabetes tipo 2, hipertensión y apnea del sueño) (Sarma, Sockalingam, y Dash 2021). El elevado RCV que presentan los individuos obesos está mediado en gran medida por la presencia de dichos factores de riesgo (Khafagy y Dash 2021).

Existen datos que sugieren que, además de los factores de RCV conocidos, las personas con obesidad presentan factores adicionales específicos que favorecen el desarrollo de eventos cardiovasculares. Así, un estudio de cohortes realizado en EE.UU (Caleyachetty et al. 2017) mostró que las personas obesas sin anomalías metabólicas (dislipemia, hiperglucemia o HTA) presentan un mayor riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia cardíaca que las personas metabólicamente sanas con peso normal (figura disponible en <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.763>).



Los análisis de aleatorización mendeliana sugieren una relación lineal entre el índice de masa corporal (IMC) y la mortalidad en los no fumadores y una relación en forma de J en los fumadores (Sun et al. 2019). La mortalidad por todas las causas es más baja con un IMC de 20 a 25 kg/m en personas

aparentemente sanas, con una relación en forma de J o de U (Angelantonio et al. 2016; Aune et al. 2016).

Un metanálisis concluyó que tanto el IMC como la circunferencia de la cintura están asociados de manera similar, fuerte y continua con ECV y diabetes mellitus (DM) tipo 2 (T. E. R. F. Collaboration 2011).

En el Estudio de riesgo cardiovascular en jóvenes finlandeses (Buscot et al. 2018), las mediciones repetidas de la altura y el peso de los participantes entre 1980 y 2011 mostraron que las trayectorias de empeoramiento o persistencia de la obesidad se asociaban con un mayor riesgo de ECV en la edad adulta.

Aunque la obesidad se define por un IMC superior a 30, esto no estratifica uniformemente a los pacientes con riesgo de enfermedad cardiometabólica. Por el contrario, el índice cintura-cadera (ICC) es un mejor predictor tanto de enfermedad metabólica como de infarto de miocardio en comparación con el IMC (Zhang et al. 2008; Yusuf et al. 2005).

Un análisis de datos de 3.310 pacientes en el estudio TOPCAT encontró que el riesgo de mortalidad por todas las causas era significativamente mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada que tenían obesidad abdominal respecto a los que no la presentaban (Tsujiyama y Kajio 2017).

La obesidad promueve la inflamación sistémica y la inflamación puede impulsar la adipogénesis. En personas con obesidad se ha observado inflamación sistémica crónica, junto con una mayor acumulación de tejido adiposo epicárdico (Packer 2018).

Los mecanismos propuestos que vinculan la obesidad, la inflamación y las enfermedades cardiovasculares se exponen en la figura disponible en <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.768119> (Khafagy y Dash 2021). El aumento de peso, en presencia de una capacidad de almacenamiento de grasa reducida en el tejido adiposo periférico condicionada genéticamente (Lotta et al. 2017), conduce a un depósito ectópico de lípidos en el hígado, el músculo esquelético y el páncreas y a un aumento del tejido adiposo visceral. El umbral de IMC en el que esto ocurre es variable y está influenciado por la edad, el origen étnico, el sexo y los factores genéticos (Dash y Leiter 2019; Sarma, Sockalingam, y Dash 2021). El almacenamiento de grasa comprometido también se asocia con inflamación adiposa y sistémica,

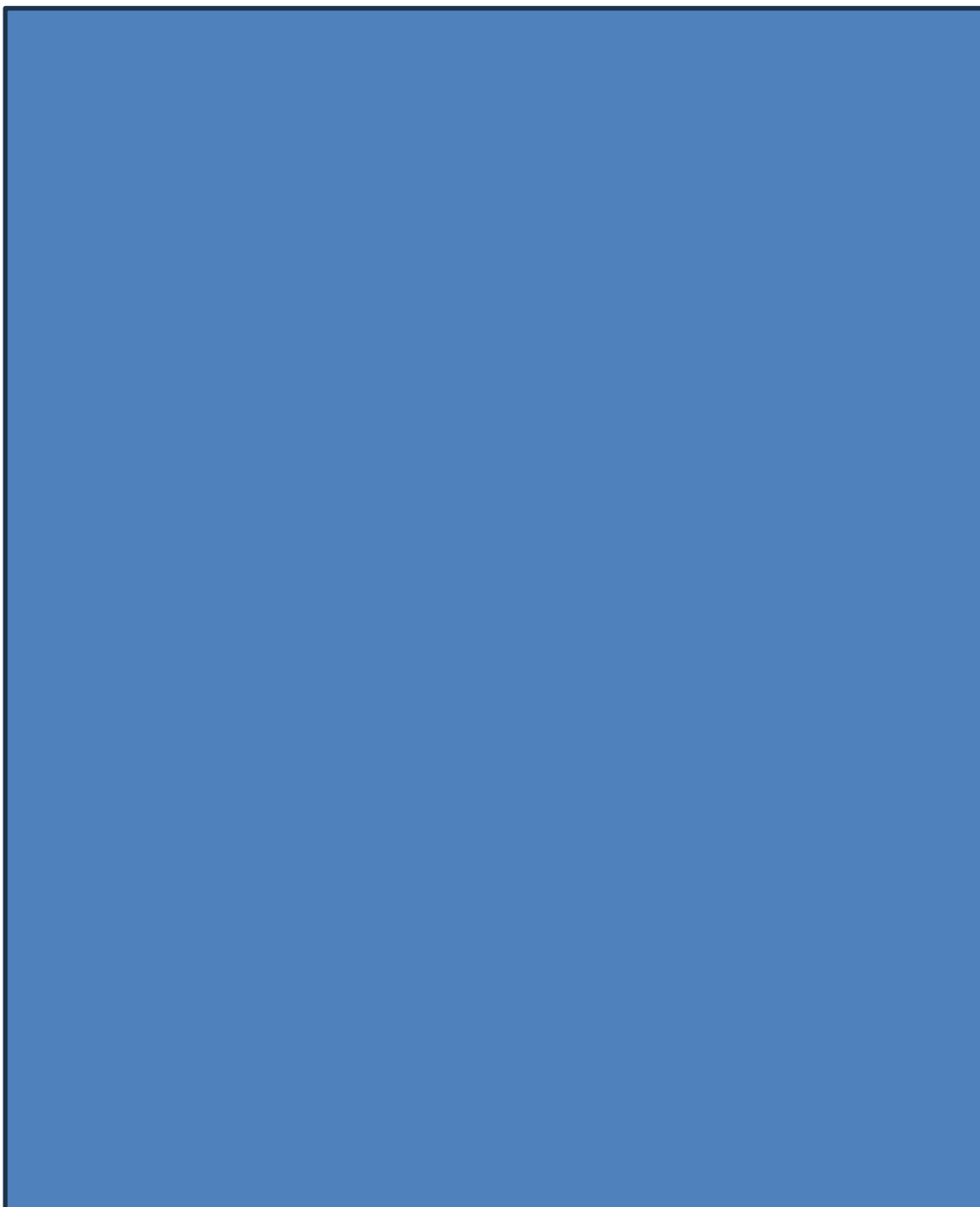
lo que potencialmente puede potenciar el desarrollo de ateroma (Khafagy y Dash 2021).



La inflamación sistémica promueve la expresión de un fenotipo proinflamatorio en la grasa epicárdica, sobre todo en el tejido adiposo que rodea las arterias coronarias. Se liberan adipocinas proinflamatorias, lo que facilita la infiltración de macrófagos, la destrucción de los sistemas microvasculares y la activación de vías fibróticas (figura disponible en <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.509>). La inflamación crónica y la acumulación de grasa epicárdica están fuertemente asociadas con la presencia, gravedad y progresión de la enfermedad de las arterias coronarias, independientemente de la adiposidad visceral (Packer 2018).



En las últimas décadas, el IMC ha aumentado sustancialmente en todo el mundo en niños, adolescentes y adultos (NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) y Muc Da Encarnacao 2017). Este aumento de la obesidad entre la población ha sido similar en los países de renta media y alta (figura disponible en <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab892>) (Timmis et al. 2022).

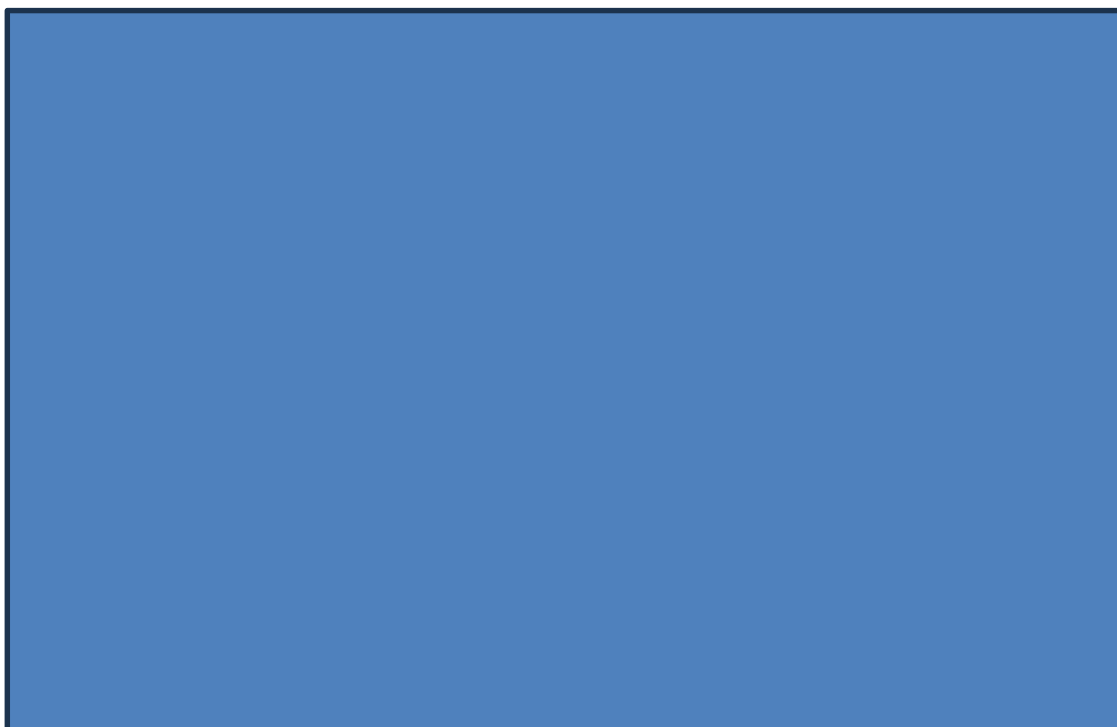


#### **1.3.1.4. Diabetes tipo 2**

Las personas con diabetes tipo 2 tienen el doble de riesgo de muerte en comparación con las personas no diabéticas. Al menos la mitad de estas muertes se deben a ECV, generalmente cardiopatía isquémica o ictus (V. Fuster y Ibáñez 2008).

El riesgo elevado de muerte por ECV en diabéticos se observa tanto en hombres como en mujeres. Así, las tasas de mortalidad respecto a los no diabéticos son de 1 a 3 veces mayores en hombres y de 2 a 5 veces mayores en mujeres (Russo et al. 2015).

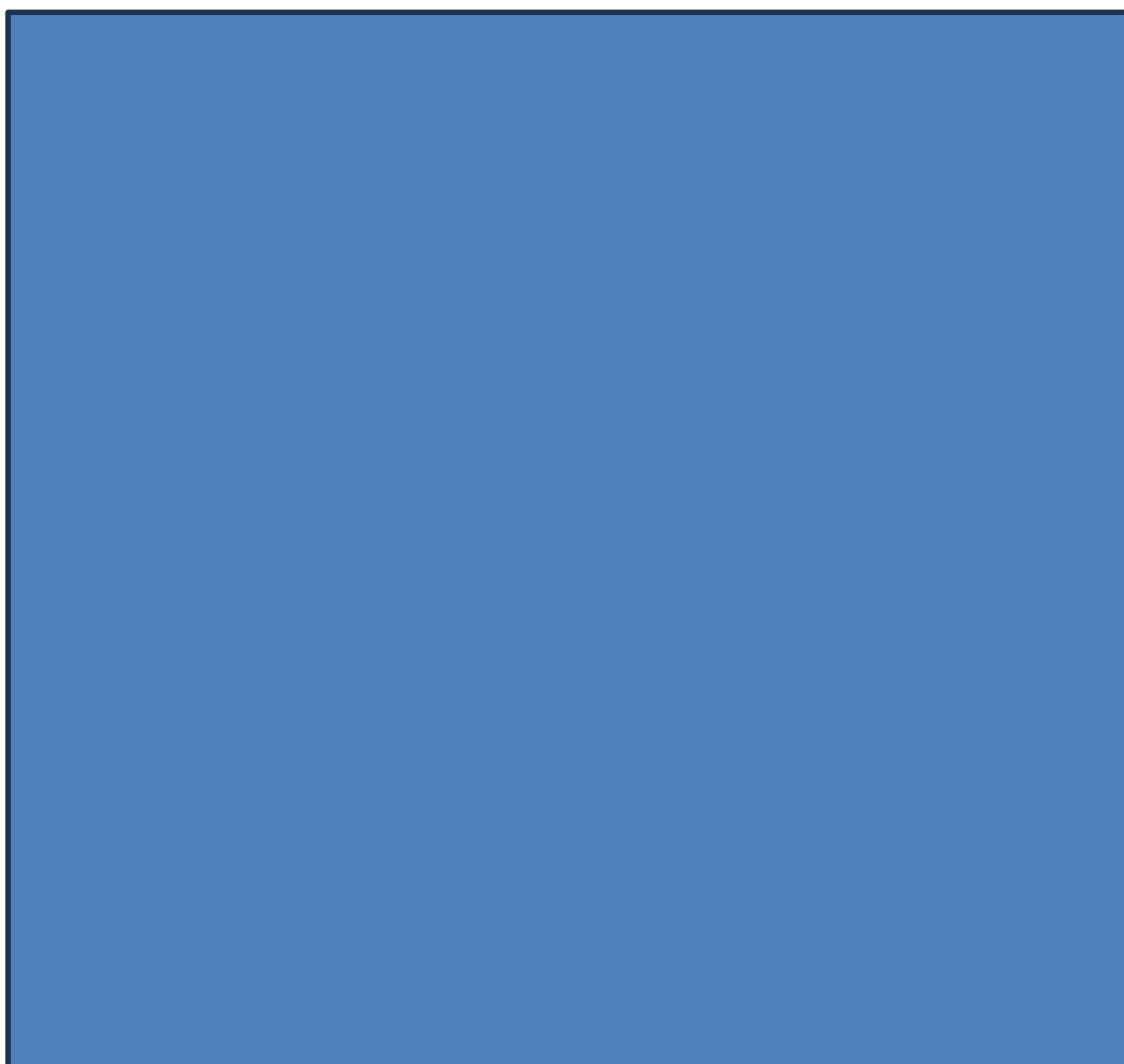
Las vías que intervienen en el elevado RCV de la diabetes tipo 2 se muestran en la figura disponible en <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.001> (Newman et al. 2017).



Los mecanismos implicados en la patogénesis de la ECV en la diabetes (figura disponible en <https://doi.org/10.1155/2013/653789>) generalmente comprenden cambios epigenéticos y cambios metabólicos intracelulares que resultan en estrés oxidativo, inflamación de bajo grado y disfunción endotelial (Matheus et al. 2013).

La diabetes ha sido considerada desde hace tiempo como un estado de inflamación crónica de bajo nivel (Pickup et al. 1997), caracterizada por la sobreexpresión de citocinas producidas por el tejido adiposo, los macrófagos activados y otras células (Shoelson, Lee, y Goldfine 2006). Existe evidencia

que sugiere que esta activación inmune puede preceder a la resistencia a la insulina en estados diabéticos y prediabéticos y, en última instancia, puede ser el factor que inicialmente aumenta el RCV en estos procesos patológicos. Mediadores inflamatorios (como  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1, IL-6, leptina, MCP-1, PAI-1, PCR, fibrinógeno, RBP4 y adiponectina) participan en las vías de señalización, en la acción de la insulina y en la perpetuación de la respuesta inflamatoria. Estas citoquinas están involucradas en el proceso inflamatorio crónico de la pared de los vasos, favoreciendo la acumulación de lípidos con el consiguiente desarrollo de aterosclerosis (Shoelson, Lee, y Goldfine 2006).



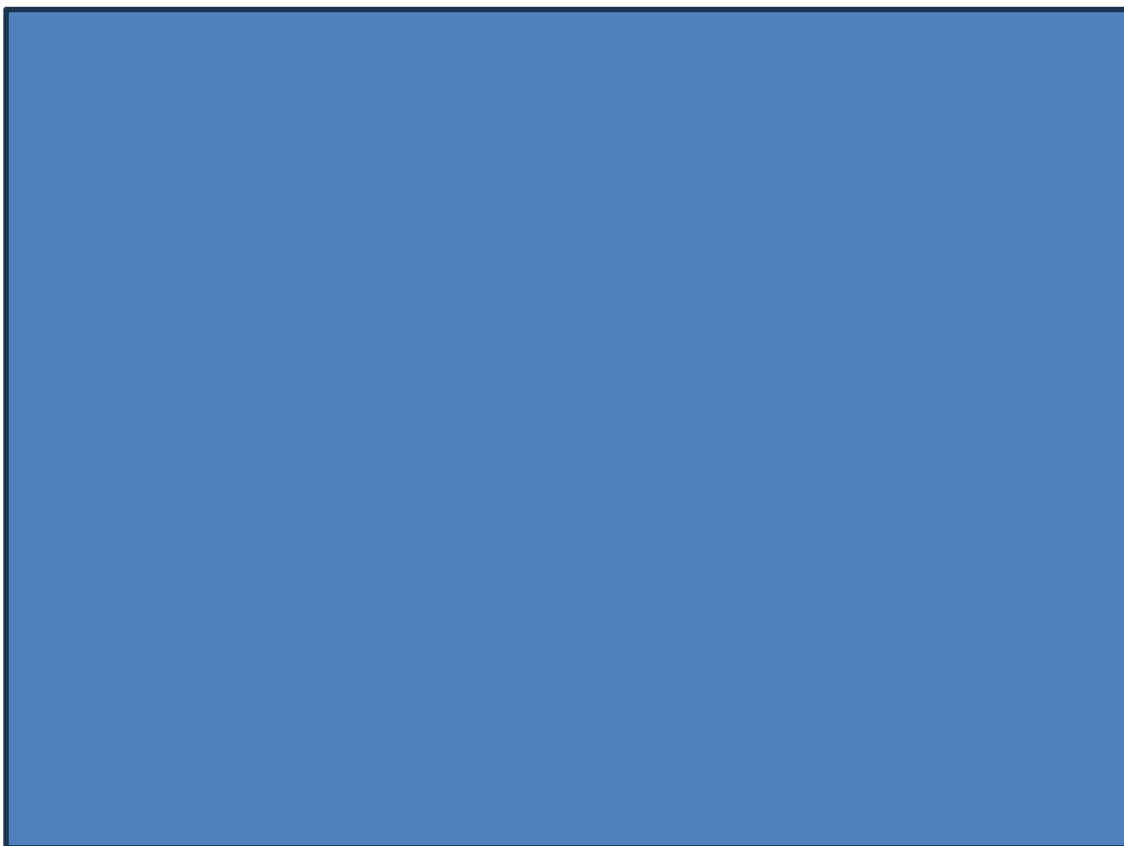
La prevalencia de la diabetes en Europa está aumentando en todas las edades, sobre todo debido al aumento del sobrepeso/obesidad, la dieta poco saludable y la inactividad física (World Health Organization 2023b). Con datos de 2019, la prevalencia media de la diabetes fue mayor en los países de ingresos medios [6,9% (IC 6,1-9,1%)] en comparación con los países de ingresos altos [5,8% (IC 5,0-6,9%)] (Timmis et al. 2022).

### **1.3.2. Factores de riesgo relacionados con el estilo de vida**

Los factores de riesgo del estilo de vida incluyen principalmente el tabaquismo, el consumo de alcohol, la falta de ejercicio y la ingesta de calorías y grasas trans en la dieta (Piepoli y Hoes 2016). Estos factores de riesgo son modificables y, por tanto, presentan un gran potencial para reducir el riesgo de ECV.

#### **1.3.2.1. Tabaquismo**

Se puede afirmar que no existe un nivel seguro de consumo de tabaco. Así, los fumadores ligeros, que consumen sólo un cigarrillo al día, tienen casi la mitad de riesgo de desarrollar una ECV que los fumadores importantes (20 cigarrillos al día) (Hackshaw et al. 2018). Los fumadores pasivos también presentan riesgo, y cuando su exposición al tabaco es considerable, se ha evidenciado que su riesgo relativo de ECV (figura disponible en <https://doi.org/10.1136/bmj.38146.427188.55>) es similar al de la exposición activa ligera (Whincup et al. 2004; Iversen, Jacobsen, y Løchen 2013).

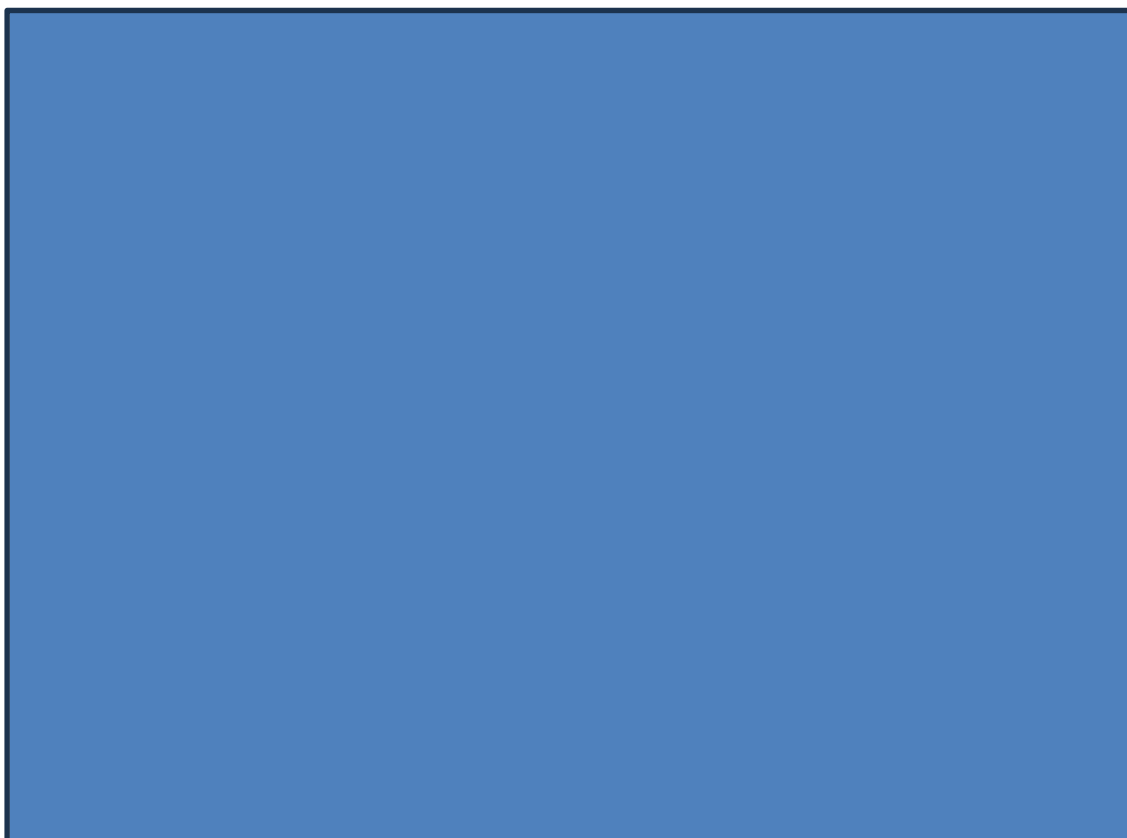


Los fumadores que abandonan el consumo pueden reducir su riesgo de ECV en un 39% en 5 años, pero se necesitan al menos 5-10 años, y quizás hasta

25 años después de dejar de fumar, para que el riesgo de ECV se iguale al de una persona que nunca ha fumado (Duncan et al. 2019).

Dejar de fumar después de un infarto de miocardio es especialmente importante, ya que puede disminuir a la mitad el riesgo de muerte durante el seguimiento (Boggon et al. 2014).

Un estudio reciente (Ding et al. 2019) cuantificó la asociación a largo plazo del tabaco y su abandono con la incidencia de las tres principales enfermedades ateroscleróticas (enfermedad coronaria, ictus y arteriopatía periférica). Tras el cese del consumo, el riesgo persistió hasta 30 años para la enfermedad arterial periférica y 20 años para la enfermedad coronaria (figura disponible en <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.049>).



Los cigarrillos electrónicos se han propuesto como una alternativa más segura o como un método para dejar de fumar, pero algunos estudios han encontrado efectos cardiovasculares nocivos en el uso de cigarrillos electrónicos. Ante la ausencia de datos longitudinales sólidos, las directrices actuales consideran que no hay pruebas suficientes para apoyar el uso de cigarrillos electrónicos como método para reducir el consumo de tabaco (Bhatnagar 2016; US Preventive Services Task Force 2021). Un metaanálisis reciente observó que el uso de cigarrillos electrónicos entre adolescentes y

adultos jóvenes se asociaba un mayor riesgo de fumar cigarrillos posteriormente (Soneji et al. 2017).

En los últimos 15 años la Unión Europea ha promovido políticas relacionadas con la reducción del consumo de tabaco y la comercialización de derivados del tabaco. Durante este periodo, se ha producido un descenso continuo de la prevalencia del tabaquismo en toda Europa (Timmis et al. 2022).

### **1.3.2.2. Consumo de alcohol**

Existe incertidumbre sobre la asociación entre el consumo de alcohol con la ECV. Dos estudios recientes han abordado esta cuestión:

- Una cohorte basada en la población de casi 2 millones de adultos, descubrió que el consumo excesivo de alcohol (21 y 14 unidades/semana para hombres y mujeres, respectivamente) aumentaba el riesgo de insuficiencia cardiaca e ictus, pero reducía el riesgo de infarto de miocardio (Bell et al. 2017).

- Un segundo estudio se realizó en más de medio millón de bebedores sin ECV previa. El consumo de alcohol mostró una asociación curvilínea positiva con la mortalidad por todas las causas, con un umbral para el riesgo más bajo de 100 gr/semana (5,2 L/año). Las asociaciones con el ictus y la insuficiencia cardiaca también fueron aproximadamente lineales, pero en el caso del infarto de miocardio el aumento del consumo de alcohol se asoció de forma logarítmica-lineal con un menor riesgo (Wood et al. 2018).

A pesar de considerar los efectos protectores del alcohol frente al infarto de miocardio, se ha calculado que la esperanza de vida de un bebedor de 40 años podría aumentar hasta dos años si redujera el consumo de alcohol por debajo de 100 gr/semana (Connor y Hall 2018).

Datos recientes confirman que Europa es la región del mundo donde más se bebe y presenta la mayor proporción de mala salud global y muerte prematura debida al alcohol (World Health Organization 2021).

### **1.3.2.3. Actividad física insuficiente**

La actividad física insuficiente se define como la realización de menos de 150 minutos de actividad física de intensidad moderada a la semana o menos de 75 minutos de actividad física de intensidad alta a la semana (World Health Organization, s. f.). La inactividad física aumenta el riesgo de varias

patologías, como la cardiopatía isquémica, la diabetes de tipo 2 y los cánceres de mama y colon, y es responsable de casi el 10% de todas las muertes en el mundo (I.-M. Lee et al. 2012).

Existe evidencia que el ejercicio mejora la salud cardiovascular a través de mecanismos que incluyen la reducción de la PA, la disminución del peso, el aumento de la sensibilidad a la insulina y el desarrollo de un perfil lipoproteico más favorable (Hamer, O'Donovan, y Murphy 2017).

Un metaanálisis de 21 estudios prospectivos que incluyeron a más de 650.000 adultos, mostró que un nivel elevado de actividad física en el tiempo libre y un nivel moderado de actividad física ocupacional redujeron el riesgo global de cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular entre hombres y mujeres en un 20-30% y un 10-20%, respectivamente (J. Li y Siegrist 2012). Según datos de 2016, la prevalencia media de actividad física insuficiente en los países de renta media miembros de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) fue del 26,2%. En países de renta alta, la actividad física insuficiente fue más prevalente, con una media del 32,0% (Timmis et al. 2022).

#### **1.3.2.4. Dieta inadecuada**

Existe amplio consenso en que los factores dietéticos contribuyen significativamente al RCV. Tanto las grasas como el azúcar de la dieta presentan asociaciones plausibles con la ECV basadas en los riesgos que suponen la dislipidemia y el metabolismo disfuncional de la glucosa. Así, un estudio reciente sugiere que los riesgos dietéticos son el principal factor que contribuye a la mortalidad por cardiopatía coronaria en todo el mundo (H. Dai et al. 2022).

**GRASAS ALIMENTARIAS.** En una revisión sistemática de estudios sobre la relación entre la ingesta de grasas y la ECV, las grasas trans (pero no las saturadas), se asociaron con la mortalidad por todas las causas y por cardiopatía coronaria (Souza et al. 2015).

La ingesta de carne roja, en particular (tanto procesada como no procesada), aumenta de forma modesta el riesgo de cardiopatía coronaria (Al-Shaar et al. 2020), pero la sustitución de grasas saturadas por grasas poliinsaturadas puede reducir el riesgo en un 13% (Jakobsen et al. 2009).

Los beneficios cardiovasculares de una dieta mediterránea rica en verduras, frutas, hierbas, frutos secos, legumbres, cereales integrales y grasas

insaturadas, han quedado confirmados en el estudio PREDIMED (Estruch et al. 2018). Los participantes que recibieron este tipo de dieta redujeron un 30% la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular (figura disponible en <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>).



**AZUCAR Y BEBIDAS AZUCARADAS.** El consumo de azúcar se relaciona con el riesgo de ECV y, en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) de Estados Unidos, el consumo entre los adolescentes se asoció a perfiles lipídicos aterogénicos (Welsh, Sharma, y Solveig 2011). Un análisis posterior de dicha encuesta confirmó que la mayoría de los adultos estadounidenses consumen más azúcar añadido del recomendado para una dieta sana, con una relación significativa entre este mayor consumo y un riesgo más elevado de mortalidad por ECV (Yang et al. 2014).

No están claros los mecanismos que subyacen en la relación entre el consumo de azúcar y la ECV, pero probablemente implican múltiples vías, además de una mayor predisposición al aumento de peso y a la diabetes de tipo 2.

**SODIO EN LA DIETA.** Una mayor ingesta de sodio en la dieta se asocia con un incremento de los niveles de PA (Intersalt Cooperative Research Group 1988). Una reciente revisión sistemática reveló una relación dosis-respuesta entre la reducción de sodio en la dieta y la disminución de la PA que fue mayor para aquellos con niveles de presión más altos (L. Huang et al. 2020).

La OMS recomienda una ingesta máxima diaria de sodio en la dieta de 2 g para los adultos, pero la mayoría de las poblaciones consumen mucha más cantidad (Powles et al. 2013).

### **1.3.3. Factores de riesgo ambientales**

#### **1.3.3.1. Contaminación atmosférica**

La contaminación por partículas y gases tiene varias causas, entre ellas el uso residencial y comercial de la energía, la agricultura, el tráfico terrestre y la generación de electricidad. Es uno de los principales peligros para la salud, responsable del 7,6% de los años de vida perdidos ajustados por discapacidad en todo el mundo (Münzel et al. 2017) y está relacionada con 6,5 millones de muertes prematuras al año (World Health Organization 2016), rivalizando con el impacto del tabaquismo, la hipertensión y la inactividad física en la salud de la población (Rafaj et al. 2018).

Las muertes prematuras asociadas a la exposición a las partículas finas ( $PM_{2,5}$ ) suelen atribuirse a las ECV y la Unión Europea (UE) ha establecido una norma de calidad del aire para las  $PM_{2,5}$  igual a  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (European Commission 2008). Aunque la relación entre la exposición a  $PM_{2,5}$  y la ECV ha sido difícil de confirmar (Beelen, Raaschou-Nielsen, et al. 2014; Beelen, Stafoggia, et al. 2014), el peso de las pruebas apoya dicha relación (Johnston et al. 2013; Künzli et al. 2010) y los efectos adversos de la contaminación atmosférica sobre la salud de la población no son discutibles.

Se calcula que la contaminación atmosférica reduce la esperanza media de vida en Europa en unos 2,2 años, con una tasa de mortalidad anual per cápita atribuible en Europa de 133/100.000 personas al año (Lelieveld et al. 2019). Durante los últimos 30 años, la contaminación atmosférica por  $PM_{2,5}$  ha disminuido en todos los países miembros de la SEC de  $22,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en 1990 a  $16,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en 2019. Los descensos se han limitado en gran medida a los países de ingresos altos, donde la media de la contaminación por  $PM_{2,5}$  ha disminuido un 35%, frente a solo un 7% en los países de ingresos medios (Timmis et al. 2022).

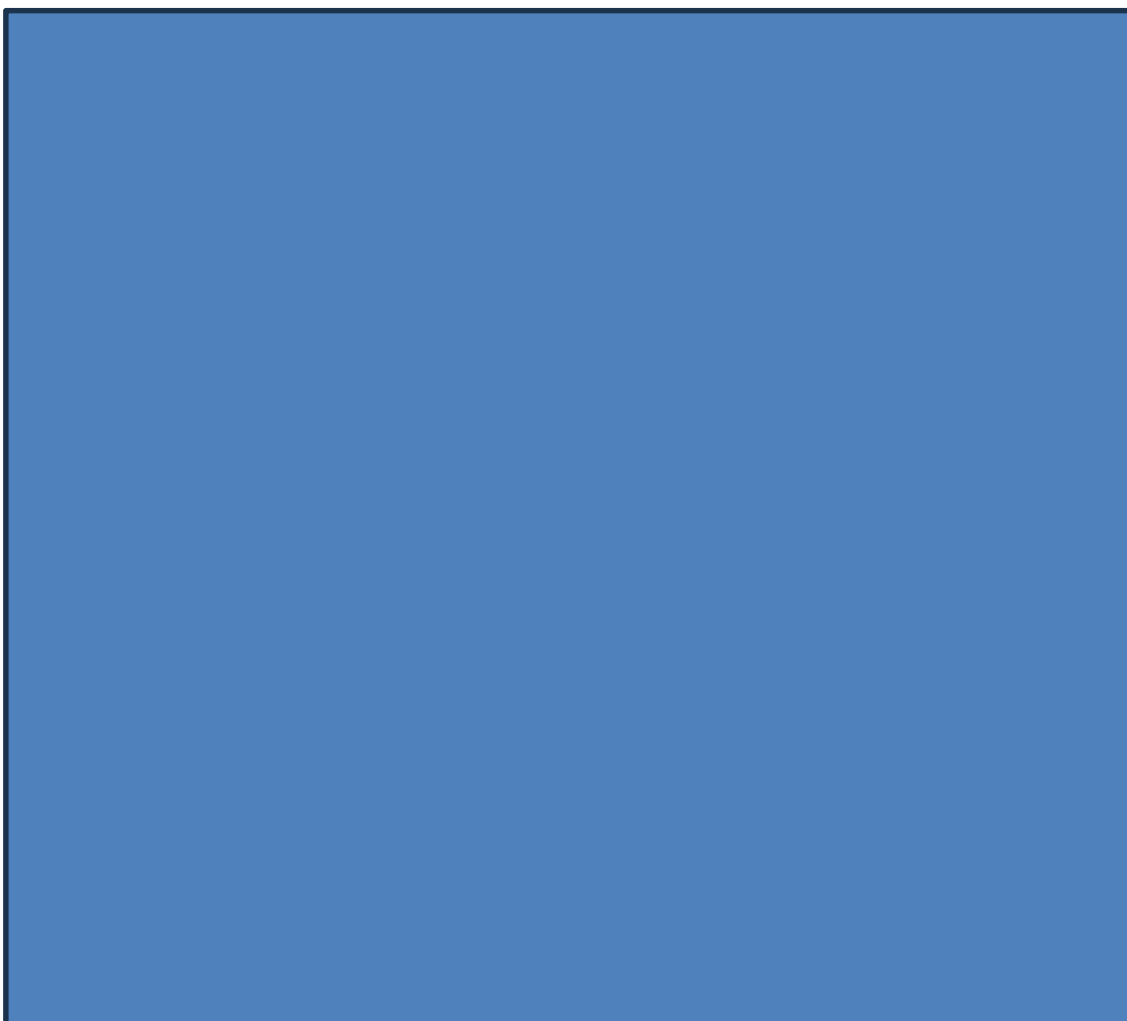
#### **1.3.3.2. Ruido ambiental**

El ruido puede aumentar el riesgo de ECV, sobre todo entre las personas que viven en entornos urbanos densamente poblados, cerca de carreteras con

mucho tráfico o de estaciones de ferrocarril. Se calcula que la contaminación acústica es responsable de 48.000 nuevos casos de cardiopatía coronaria al año, así como de 12 000 muertes prematuras en toda Europa (European Environment Agency 2020).

El ruido induce estrés y perturba el sueño, predisponiendo a la cardiopatía coronaria (Münzel et al. 2014; 2018; Babisch 2014), con un riesgo que aumenta un 6% por cada 10 dB de aumento del ruido diurno-nocturno (Vienneau et al. 2015). Los efectos CV adversos del ruido parecen deberse a ligeras elevaciones de la PA, los triglicéridos y la hemoglobina glicosilada que se producen con exposiciones de 0,65 dB (Kupcikova et al. 2021).

Se ha propuesto que el ruido provoca reacciones crónicas de estrés, mediante la activación del sistema nervioso autónomo y el aumento de los niveles de cortisol circulante: Se produciría una disfunción endotelial, principalmente a través de la inducción de estrés oxidativo y la subsiguiente activación de vías protrombóticas y de la inflamación vascular (figura disponible en <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.015>).



Además de la disfunción endotelial, la PA elevada, la dislipidemia, los cambios en los niveles de glucosa en sangre y la variabilidad alterada de la frecuencia cardiaca podrían contribuir al desarrollo o la progresión de la ECV (Münzel et al. 2017)

Se calcula que una reducción de 5 dB del ruido ambiental en EE.UU. reduciría los casos incidentes de HTA y ECV en 1,2 millones y 279 000 casos al año, respectivamente (Swinburn, Hammer, y Neitzel 2015).

La Unión Europea ha fijado los niveles de ruido admisibles en zonas residenciales en 55 y 50 dB durante el día y la noche, respectivamente (European Environment Agency 2018). Estos límites se superan con frecuencia y la exposición al ruido por encima de 55 dB podría afectar hasta al 40% de la población europea (Münzel et al. 2017).

### **1.3.3.3. Lugar de residencia**

Las características del barrio de residencia influyen significativamente en el riesgo de ECV. Varios estudios han revelado un aumento del RCV y de las tasas de letalidad entre los residentes de los barrios más desfavorecidos (Roux et al. 2001; Winkleby, Sundquist, y Cubbin 2007).

Un estudio sueco de seguimiento mostró un incremento del 90% del riesgo de ECV entre las mujeres y del 50% entre los hombres en los barrios marginales en comparación con los de mayor nivel económico y educativo (Sundquist et al. 2004). Un estudio más reciente realizado en el Reino Unido examinó la asociación entre varios tipos de ECV y la privación económica del barrio de residencia, mostrando una relación con la insuficiencia cardiaca y la enfermedad arterial periférica (especialmente en mujeres) (Pujades-Rodriguez et al. 2014).

### **1.3.4. Factores psicosociales**

Un metanálisis de estudios poblacionales de individuos aparentemente sanos muestra que factores psicosociales, tales como depresión, ansiedad, ira/hostilidad, aislamiento social/bajo apoyo social, estrés crónico y trastorno de estrés postraumático están asociados con un exceso de riesgo aproximado de 1,5 veces de incidentes cardiovasculares, incluidos síndrome coronario agudo y muerte (Rozanski 2014).

Los factores psicosociales impactan en la salud cardiovascular a través de diferentes vías y mecanismos (figura disponible en <https://doi.org/10.1177/2047487317703827>), muchos de los cuales están relacionados entre sí. Los factores psicosociales de reciente aparición, pero también preexistentes, que persisten después de un evento cardíaco, como las características de personalidad o el estrés laboral, afectan el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis a través de vías biológicas y conductuales (Pedersen et al. 2017).



Los factores psicosociales se relacionan con una función alterada del eje hipotálamo-suprarrenal, una estimulación del sistema nervioso simpático y una inhibición del sistema parasimpático. En un contexto de disfunción endotelial, las alteraciones crónicas en estas emisiones centrales inducen distintas respuestas fisiopatológicas (Lagraauw, Kuiper, y Bot 2015).

Conviene destacar que la inflamación de bajo grado y la activación de la coagulación desempeñan papeles particularmente importantes, ya que facilitan el crecimiento, la vulnerabilidad y la erosión/ruptura

hemodinámicamente inducida de una placa aterosclerótica con oclusión coronaria trombótica (figura disponible en <https://doi.org/10.1177/2047487317703827>), constituyendo un mecanismo clave en la biología del síndrome coronario agudo desencadenado emocionalmente (von Känel 2015; Mostofsky, Penner, y Mittleman 2014).



Varios metanálisis han confirmado una fuerte relación entre los síntomas depresivos y los eventos cardíacos, tanto en cohortes comunitarias sin enfermedad cardíaca preexistente como en pacientes con ECV conocida. En el mayor de estos metanálisis (Nicholson, Kuper, y Hemingway 2006), el índice de riesgo ajustado para eventos cardíacos aumentó aproximadamente dos veces entre individuos deprimidos respecto a los no deprimidos tanto en la comunidad como en cohortes con enfermedades cardiovasculares conocidas.

Con respecto a la ansiedad, un metanálisis de 20 estudios encontró que la presencia de síntomas ansiosos se asocia con una mayor incidencia de ECV (índice de riesgo 1,48, IC del 95%:1,15-1,38) (Roest et al. 2010).

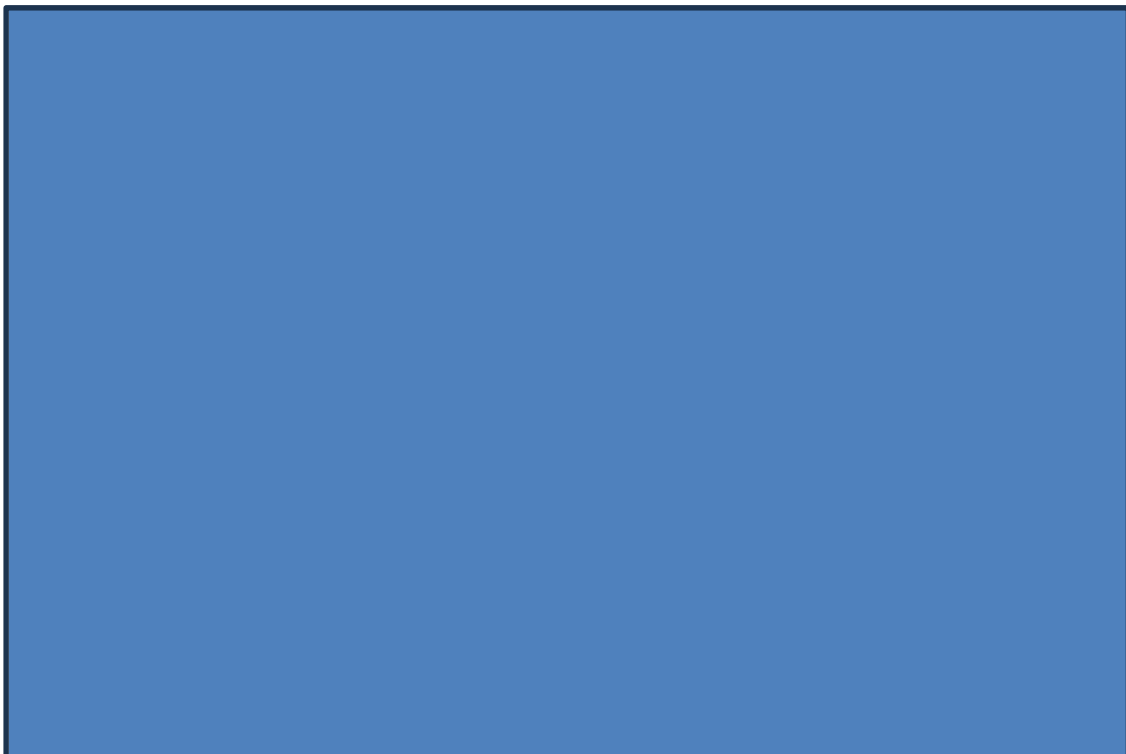
## 1.4. ETIOPATOGENIA

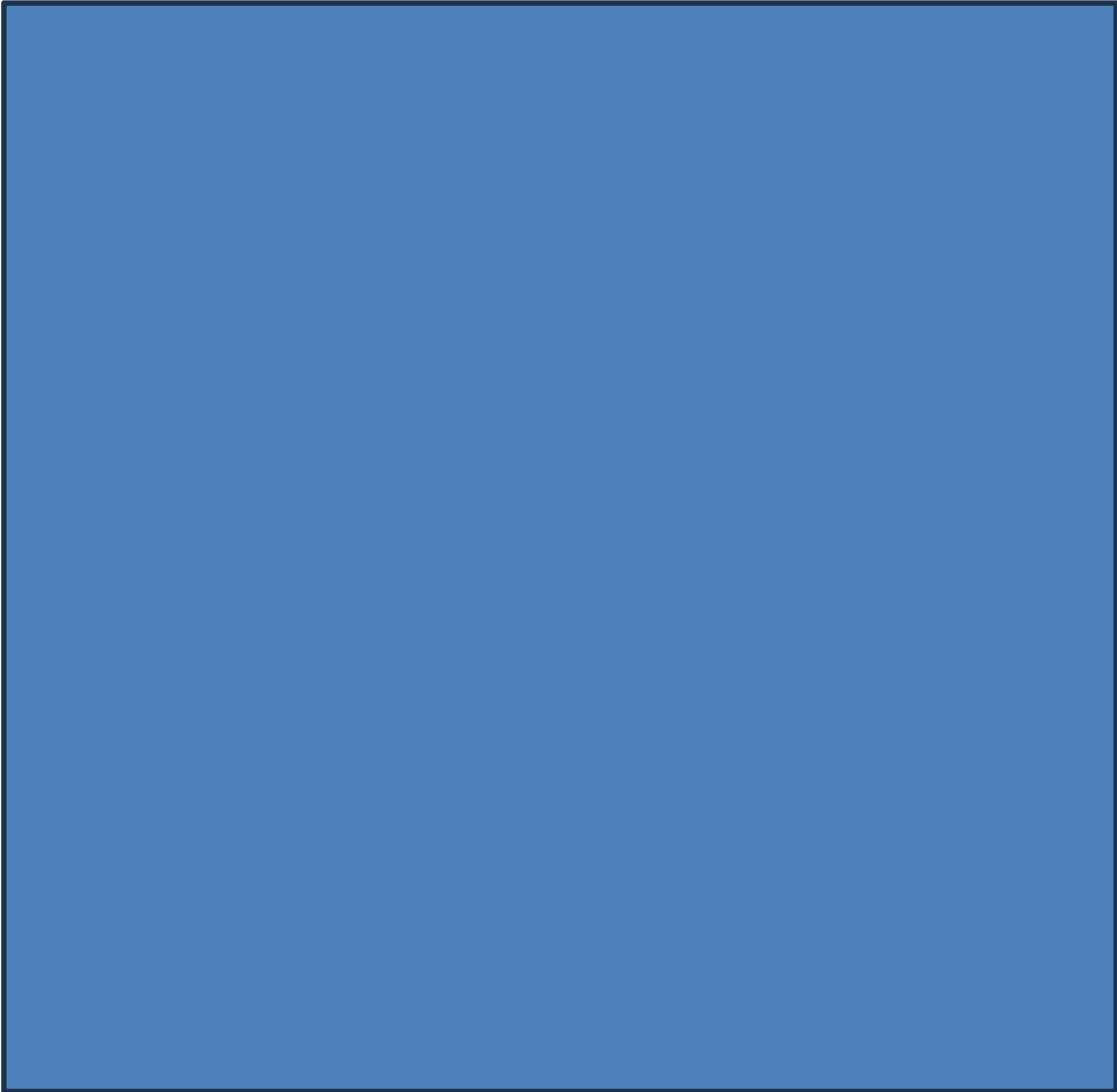
La evidencia actual confirma que el evento iniciador clave en la aterogénesis es la retención del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y otras lipoproteínas que contienen apolipoproteína Apo-B ricas en colesterol dentro de la pared arterial (FERENCE et al. 2017b). La aterosclerosis probablemente no ocurriría en ausencia de concentraciones de LDL-C superiores a las necesidades fisiológicas (del orden de 10-20 mg/dL) (Goldstein y Brown 2015).

La partícula LDL es de tipo esférico con un diámetro de 220 nm y una masa de 3.000 kDa. Cada partícula de LDL (figura disponible en <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.036>) contiene aproximadamente 1.500 moléculas de éster de colesterol en un núcleo hidrofóbico rodeado por una cubierta de fosfolípidos polares y una única proteína de gran tamaño denominada apolipoproteína B (apoB) (Goldstein y Brown 2015).

La exposición acumulativa de una arteria a LDL-C durante años sigue siendo el determinante principal del inicio y la progresión de la enfermedad (FERENCE et al. 2017b).

Los criterios de causalidad de LDL-C y enfermedad arteriosclerótica se muestran en la figura disponible en <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.004> (Guijarro y Cosín-Sales 2021).



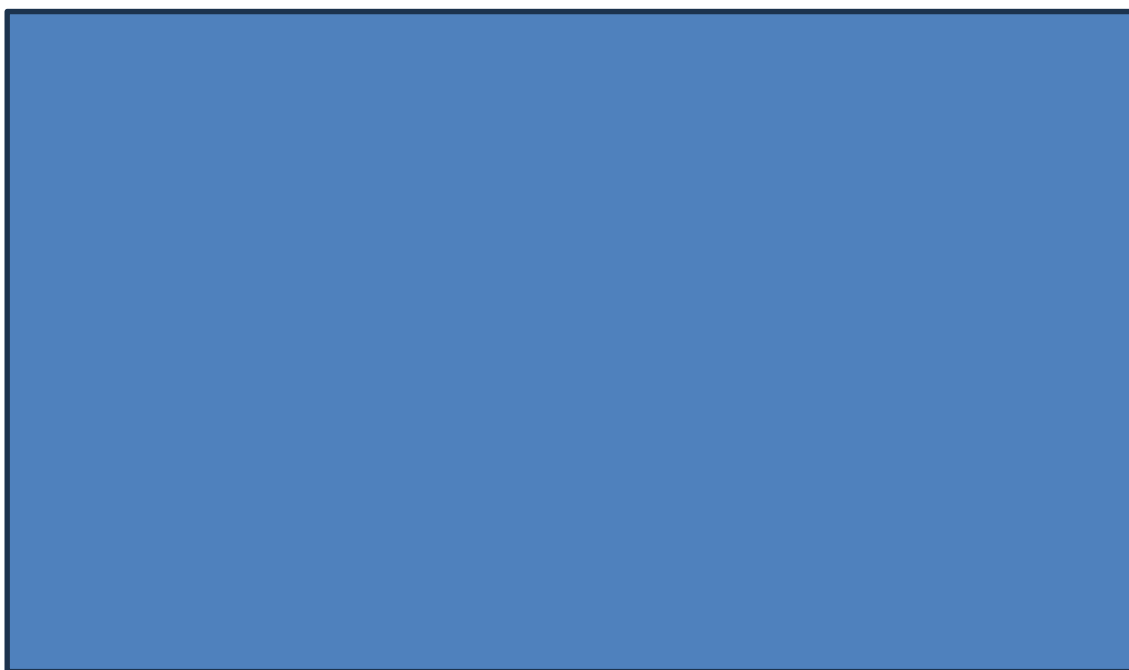


### **1.4.1. Inicio y progresión de la aterosclerosis**

#### **LDL COLESTEROL**

La placa aterosclerótica se forma en la capa más interna de la arteria, la íntima. En la fase inicial de la lesión, las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) se acumulan en la íntima, donde, protegidas de los antioxidantes plasmáticos, pueden sufrir modificaciones oxidativas y de otro tipo que pueden hacerlas proinflamatorias e inmunogénicas. Los monocitos clásicos, que muestran una paleta de funciones proinflamatorias, entran entonces en la íntima. Los monocitos circulan por el torrente sanguíneo y pueden unirse a moléculas de adhesión expresadas por células endoteliales activadas. Las citocinas quimioatrayentes (quimiocinas) pueden promover la migración de los monocitos unidos a la pared arterial. Una vez en la íntima, los monocitos pueden madurar y convertirse en macrófagos, y alcanzar

características asociadas con la población de monocitos/macrófagos reparadores o menos proinflamatorios. Estas células expresan receptores scavenger que les permiten unirse a partículas de lipoproteínas y convertirse en células espumosas (figura disponible en <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>). Los linfocitos T, aunque numéricamente menos abundantes que los monocitos, también penetran en la íntima y regulan las funciones de las células inmunitarias innatas, así como de las células endoteliales y del músculo liso. Las células musculares lisas (CML) de la túnica media pueden migrar a la íntima en respuesta a los mediadores elaborados por los leucocitos que se acumulan. El factor de crecimiento plaquetario quimioatrayente de las CML, procedente de los macrófagos y depositado por las plaquetas activadas en los puntos de rotura endotelial o hemorragia intraplaca, probablemente participa en esta migración dirigida de las CML lisas mediales hacia la íntima (Libby, Buring, et al. 2019).



La mayoría de los esquemas del inicio de la aterosclerosis postulan un papel causal de las partículas de LDL oxidadas como ligandos de los receptores scavenger que facilitan la formación de células espumosas (Miller et al. 2011; Navab et al. 2004). Los componentes de las partículas de LDL oxidadas pueden inducir inflamación y proporcionar neoepítomos que estimulen la inmunidad humoral y adaptativa (Gisterå y Hansson 2017).

Sin embargo, algunos autores cuestionan la relevancia de la "hipótesis de la LDL oxidada" en el inicio de la aterosclerosis humana (Libby, Lichtman, y

Hansson 2013), ya que no ha dado lugar a una terapia aplicable, y sugieren que las partículas de LDL nativas y no oxidadas estimulan las respuestas de las células T, participando así en la aterogénesis (Ketelhuth y Hansson 2016). El LDL-C puede depositarse en la pared arterial debido a la alteración de la función de barrera del endotelio y es retenido dentro de la capa íntima por macromoléculas de la matriz extracelular (Borén y Williams 2016). Una vía alternativa en la aterogénesis mediada por partículas de LDL agregadas ha recibido menos atención. Cuando las partículas de LDL se acumulan en el espacio subendotelial, pueden unirse a los proteoglicanos de la íntima y formar agregados. Estas colecciones pueden luego ingresar a las células a través de los receptores de la superfamilia de proteínas relacionadas con el receptor de LDL (LRP). Las células pueden acumular colesterol de esta manera, ya que los miembros de la superfamilia LRP, como los receptores depuradores, evaden los mecanismos homeostáticos habituales que reducen la expresión del receptor LDL clásico en condiciones de suficiencia de colesterol. Estas CML y macrófagos pueden llenarse de lípidos y contribuir a la progresión de la lesión (Llorente-Cortés, Martínez-González, y Badimon 2000).

Durante la evolución de la placa aterosclerótica (figura disponible en <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>), las CML residentes y reclutadas desde la capa media producen macromoléculas de matriz extracelular (como colágeno intersticial y elastina, así como proteoglicanos y glucosaminoglicanos) que constituyen gran parte del grueso de una placa aterosclerótica, contribuyendo al engrosamiento de la capa intimal (Libby, Buring, et al. 2019).

Los linfocitos T no solo llegan a la íntima por infiltración, sino que también pueden proliferar dentro de la lesión (Robbins et al. 2013). Sus mediadores, como el IFN $\gamma$ , pueden mermar la capacidad de las CML para sintetizar colágeno intersticial y, por tanto, mermar la capacidad de estas células para reparar y mantener la capa fibrosa que recubre el núcleo necrótico. Además, los macrófagos activados muestran una mayor producción de enzimas de la familia de las metaloproteinasas de la matriz (MMP) que degradan el colágeno intersticial que da resistencia a la capa fibrosa. El adelgazamiento y el debilitamiento estructural de la capa fibrosa aumentan la susceptibilidad de la placa a la rotura (Libby, Buring, et al. 2019).

Tanto las CML y los macrófagos de la lesión en evolución pueden dividirse. La metaplasia de las CML también puede dar lugar a células espumosas parecidas a los macrófagos (Bennett, Sinha, y Owens 2016).

A medida que la lesión avanza, los macrófagos y las CML pueden sufrir muerte celular, incluso por apoptosis, formando el nido del núcleo necrótico rico en lípidos de la placa de ateroma evolucionada (Geng y Libby 1995; Clarke et al. 2010). La eliminación deficiente de las células muertas (eferocitosis defectuosa) también puede contribuir a la formación del núcleo necrótico del ateroma (Tabas, García-Cardena, y Owens 2015; Yurdagul et al. 2018).



## **OTROS ELEMENTOS IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE LA ATEROSCLEROSIS**

Además del colesterol LDL, es necesario considerar:

- ***Colesterol HDL, triglicéridos y lipoproteína (a)***. En los últimos años se han publicado algunos estudios que cuestionan el efecto protector del colesterol HDL (Siddiqi, Kiss, y Rader 2015). Sin embargo, los estudios de aleatorización mendeliana que han corregido la pleiotropía han proporcionado cierto apoyo a dicho efecto protector de las partículas HDL (Thomas, Wei, y Tall 2021).

El riesgo de la concentración plasmática de triglicéridos (TG) se pasó por alto durante muchos años, ya que la creencia en el efecto protector de las HDL hacía lógico ajustar los TG por las HDL. Sin embargo, algunos estudios han señalado al nivel de TG como un potente predictor de RCV (Musunuru y Kathiresan 2016; Voight et al. 2012b), incluso con un papel causal en la arterioesclerosis y sus complicaciones (Do et al. 2013).

La lipoproteína(a) (Lp(a)) consiste en una partícula de LDL, cuya apolipoproteína característica (apolipoproteína B) se ha unido covalentemente a la apolipoproteína(a). Los estudios epidemiológicos observacionales asocian la Lp(a) con el riesgo aterotrombótico (Tsimikas 2017). Además, existen pruebas genéticas convincentes en humanos que respaldan la estrecha relación observada entre la Lp(a) y el desarrollo de aterosclerosis (S.-R. Lee et al. 2017; Burgess et al. 2018).

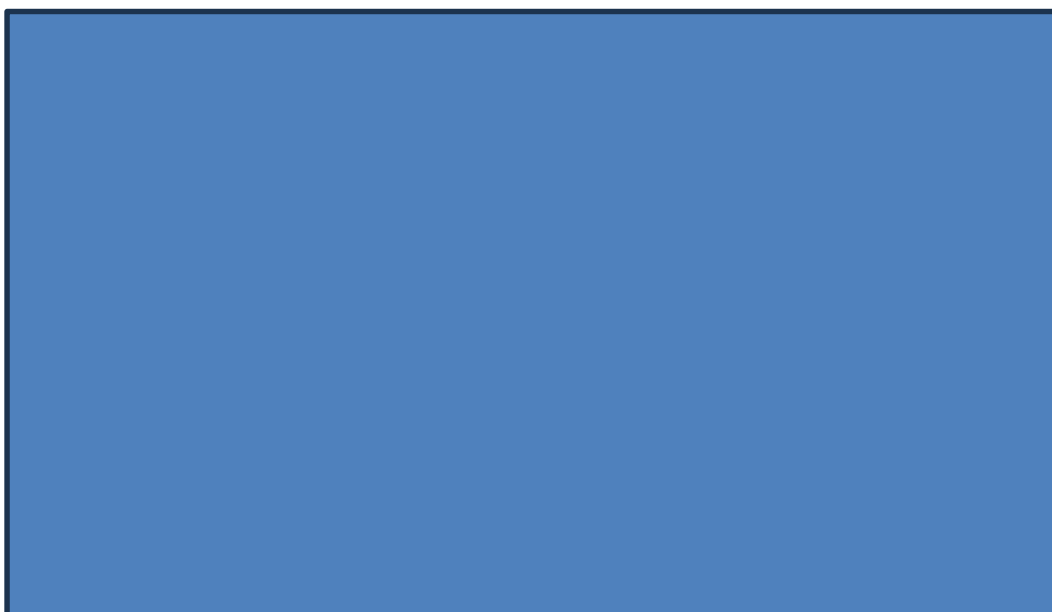
- **Inflamación.** Además de la dislipemia, un conjunto convincente de datos experimentales y clínicos indica actualmente que la inflamación participa de manera fundamental en la aterogénesis y en la fisiopatología de los episodios isquémicos (Libby y Hansson 2019). Las respuestas inflamatorias proporcionan una serie de vías que relacionan los lípidos y otros factores de riesgo tradicionales con la aterosclerosis. Por ejemplo, concentraciones de lipoproteína remanente se relacionan con los niveles de proteína C reactiva (PCR), un biomarcador de inflamación (S. E. J. Hansen et al. 2019). Además, diversas pruebas implican a la inflamación en la HTA (Xiao y Harrison 2020).

Las investigaciones experimentales han señalado la importante participación de la inmunidad innata y adaptativa en la aterosclerosis. Así, la PCR ultrasensible (PCR-hs) es un indicador validado y clínicamente útil del estado inmunitario innato general de un individuo en relación con el riesgo ateroesclerótico (Ridker 2016).

La respuesta inmunitaria también actúa durante la aterogénesis. Los linfocitos T agravan principalmente la aterogénesis, pero los linfocitos T helper-2 y los linfocitos T reguladores pueden silenciar este proceso, al menos en ratones (Ketelhuth y Hansson 2016; Libby y Hansson 2019). Los linfocitos B también pueden ejercer una doble función en la aterogénesis. Los anticuerpos IgM naturales codificados en la línea

germinal y producidos por las células B1 mitigan la aterosclerosis experimental (Que et al. 2018; Sage et al. 2019). Las células B2 pueden producir anticuerpos que pueden impulsar este proceso.

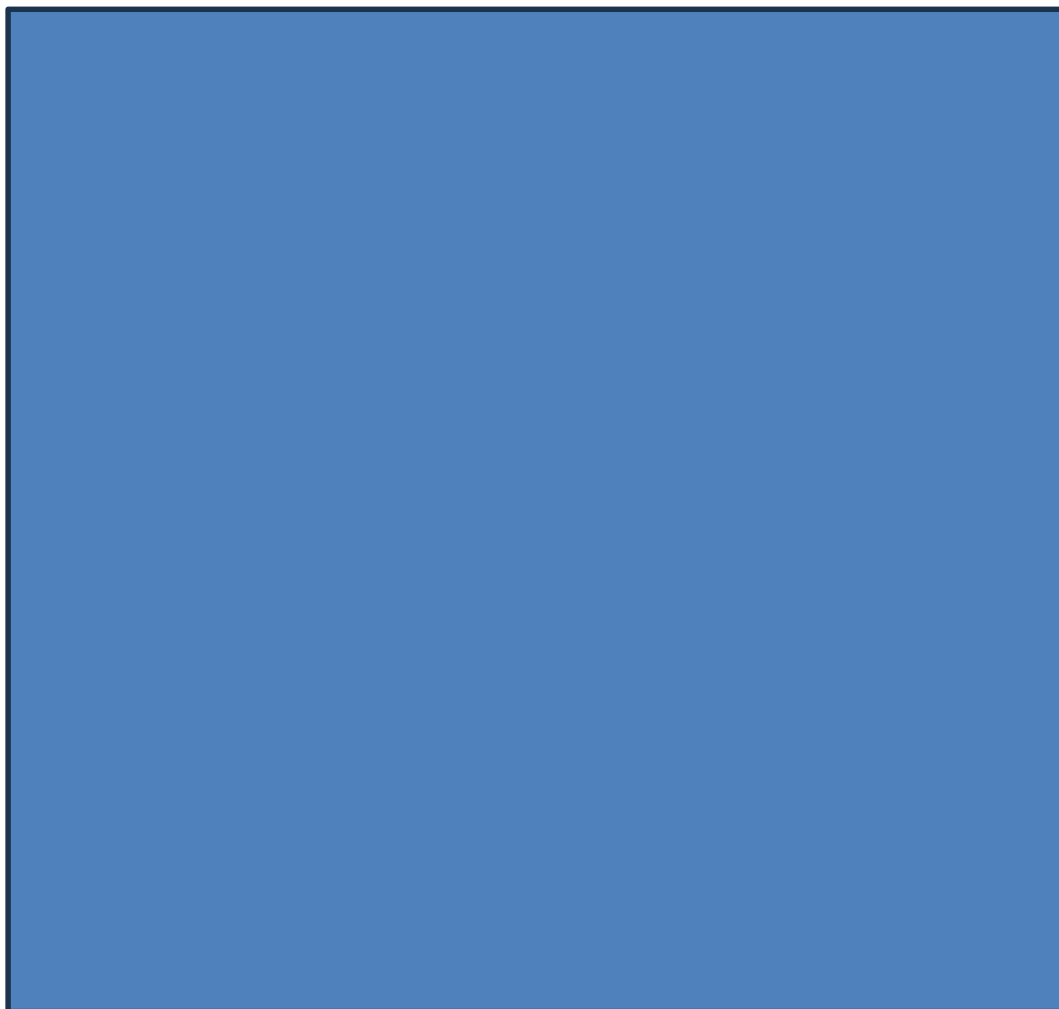
Las investigaciones actuales sugieren una lucha continua entre proliferación y muerte, en la que intervienen mediadores proinflamatorios, antiinflamatorios y prorresolutivos (figura disponible en <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>), generalmente a lo largo de un prolongado curso de muchos años en la evolución de la placa aterosclerótica humana (Libby 2021).



- **Endotelio.** Las alteraciones endoteliales se producen en las primeras fases del proceso aterosclerótico. La exposición a factores de riesgo aterogénicos, interfiere en la producción de vasodilatadores endógenos, como el óxido nítrico, por parte de las células endoteliales (Ignarro y Napoli 2004). El consumo de una dieta rica en colesterol puede activar la expresión de moléculas de adhesión, como la proteína 1 de adhesión celular vascular, que une los leucocitos sanguíneos a la superficie endotelial, y de quimioatrayentes que promueven la entrada de los leucocitos unidos a la íntima (H. Li et al. 1993).

Los cambios en el flujo sanguíneo son percibidos por canales iónicos dependientes del flujo o estructuras superficiales. Estos patrones de flujo anormales alteran las funciones fisiológicas homeostáticas ateroprotectoras del endotelio (figura disponible en <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>), revirtiendo la

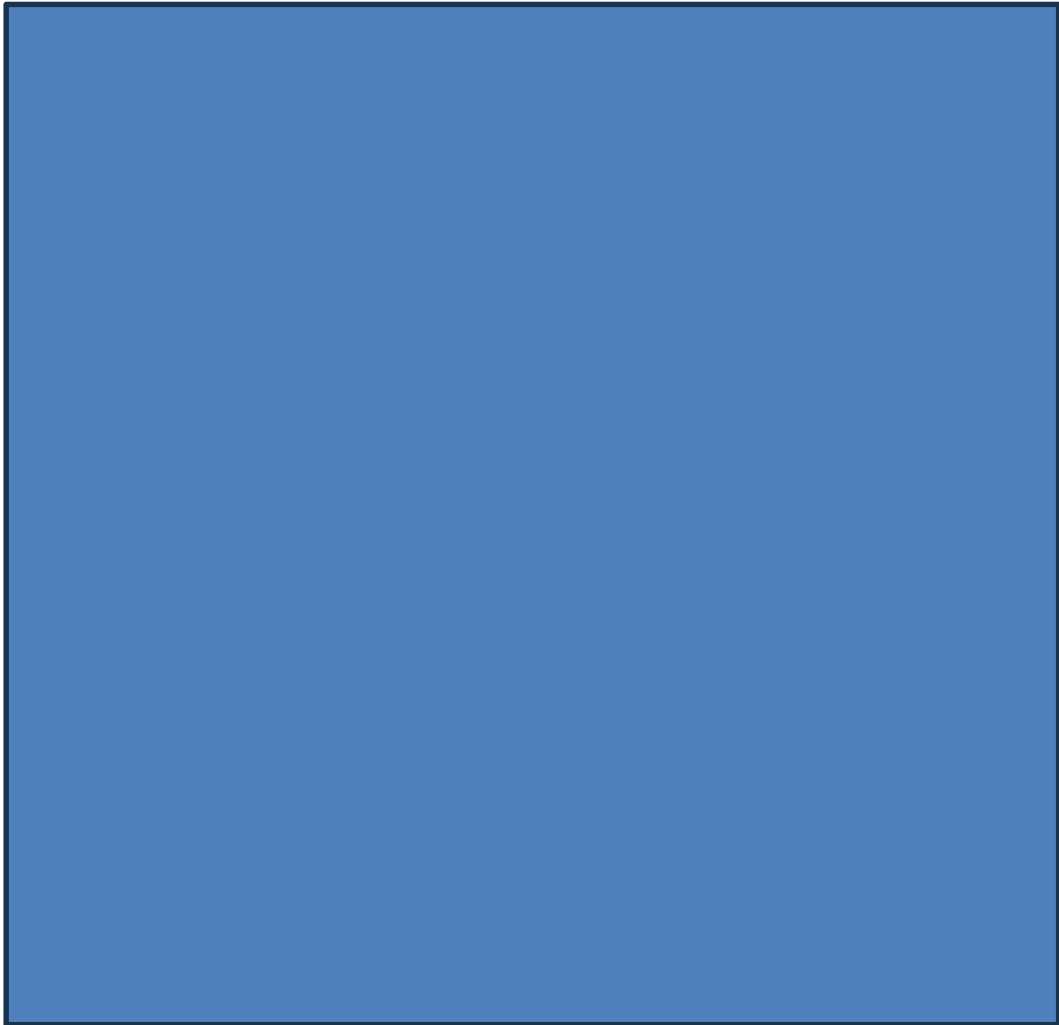
vasodilatación tónica, las propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias y los mecanismos que resisten la formación y persistencia de trombos (Gimbrone y García-Cardena 2016).



Las alteraciones del flujo sanguíneo, junto con la acción de agonistas proinflamatorios (p. ej., interleucina [IL]-1, factor de necrosis tumoral [TNF] y endotoxina), lipoproteínas oxidadas (ox-LDL) y productos finales de glicación avanzada (AGE), conducen a la activación endotelial (figura disponible en <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>). Se produce un reclutamiento selectivo de monocitos y diversos tipos de linfocitos T, que se introducen en el espacio subendotelial.

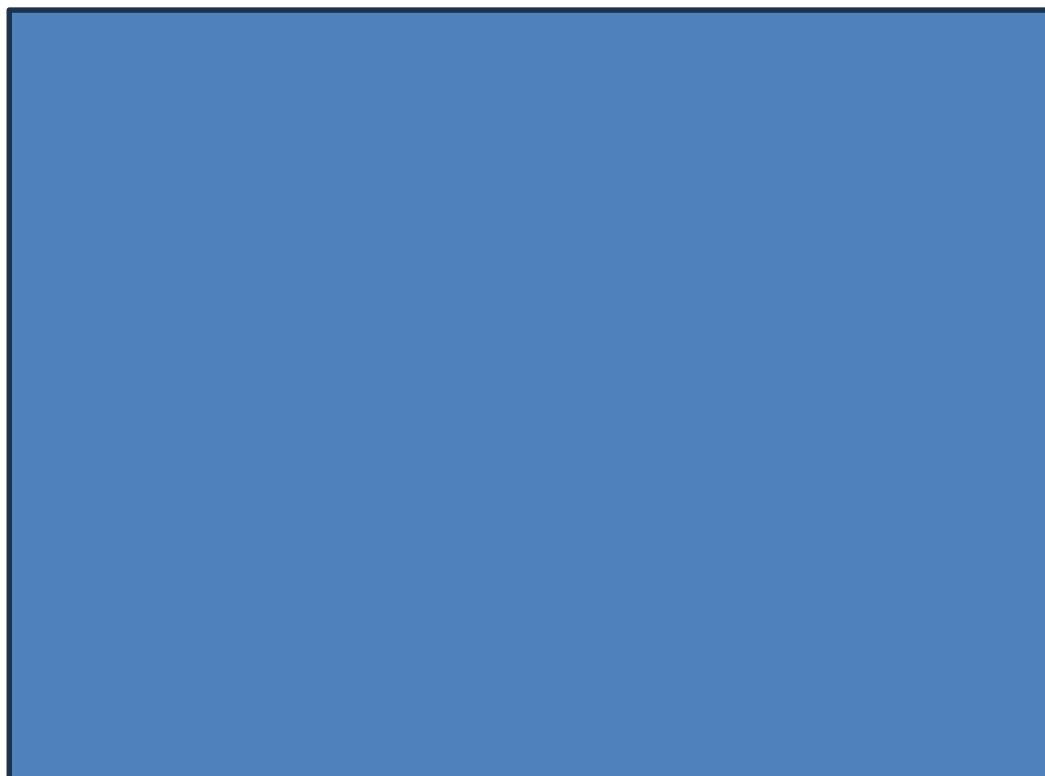
Las acciones concertadas de las células endoteliales activadas, las células musculares lisas, los monocitos/macrófagos y los linfocitos dan lugar a la producción de un complejo medio paracrino de citocinas, factores de crecimiento y especies reactivas del oxígeno (ROS) dentro de la pared vascular, que perpetúa un estado proinflamatorio crónico y

favorece la progresión de la lesión aterosclerótica (Gimbrone y García-Cardaña 2016).



Las placas ateroscleróticas tienden a formarse en los lugares en los que se produce una alteración del flujo, ya que un flujo perturbado afecta a las propiedades homeostáticas del endotelio. Así, Las lesiones tempranas de aterosclerosis en la carótida humana se desarrollan en la zona de una curvatura importante (seno carotídeo) expuesta a flujos turbulentos y una baja tensión de cizallamiento laminar (figura disponible en <https://doi.org/10.1083/jcb.201412052>).

Por el contrario, los lugares del árbol arterial en los que predomina la tensión de cizallamiento laminar suelen resistir la formación de ateromas (Chatzizisis et al. 2007).



- **Hematopoyesis clonal de potencial indeterminado.** Varias investigaciones apoyan el papel causal de las células mieloides portadoras de mutaciones asociadas con el desarrollo de síndromes mielodisplásicos y leucemia mielógena aguda en la aterogénesis experimental y como nuevo factor de riesgo relevante en la aterosclerosis humana (Jaiswal et al. 2017; J. J. Fuster et al. 2017). Dado que la mayoría de las personas que tienen tales clones de células mieloides mutantes nunca desarrollarán leucemia, esta afección se denomina hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP). Los individuos con CHIP desarrollan leucemia aguda a un ritmo del 0,5-1% anual, una transición que se asocia a la acumulación de mutaciones sucesivas en el mismo clon. Los portadores de CHIP tienen una mortalidad muy superior a la atribuible a la neoplasia hematológica. Las ECV, incluidas las complicaciones de la aterosclerosis, son responsables de gran parte del exceso de mortalidad en las personas que padecen CHIP. Varios de los genes mutados en el CHIP alteran la metilación del ADN y parecen alterar la expresión de genes inflamatorios como el IL1B mediante regulación epigenética (Libby, Buring, et al. 2019). Las mutaciones en JAK2 estimulan la formación de trampas extracelulares

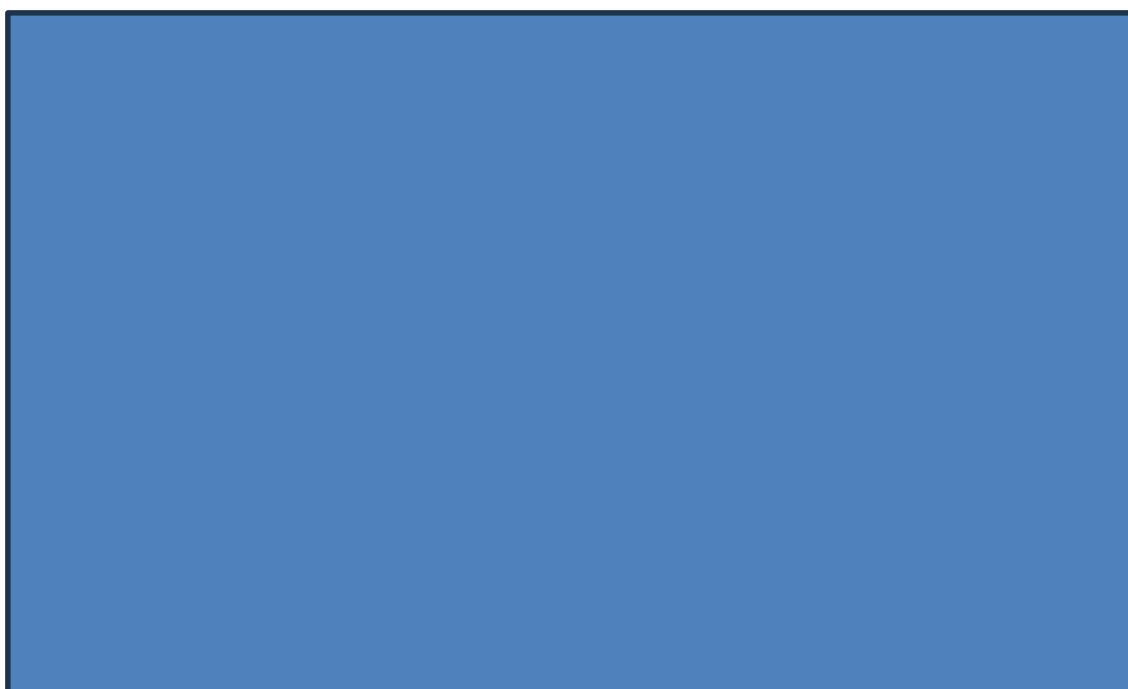
de neutrófilos (NET), un componente de la inmunidad innata que se ha relacionado con la trombosis (Wolach et al. 2018).

En conjunto, estos hallazgos respaldan la relación entre los leucocitos y la aterosclerosis. Algunas evidencias apoyan la presencia de prácticamente todos los subtipos de leucocitos en el ateroma en evolución, aunque las células con las propiedades funcionales de los macrófagos y varios subtipos de linfocitos T probablemente predominan en las placas ateroscleróticas que dan lugar a complicaciones (Libby y Hansson 2015).

### **CALCIFICACIÓN**

Durante su evolución, muchas placas ateroscleróticas desarrollan regiones de calcificación. Lejos de ser un proceso degenerativo pasivo, la acumulación de mineral cálcico en los ateromas se debe a una desregulación de la deposición y a una eliminación deficiente (Ruiz, Hutcheson, y Aikawa 2015). Una gran parte del proceso de mineralización en las placas ateroscleróticas reproduce procesos biológicos de formación ósea (Libby, Buring, et al. 2019).

Estudios recientes han demostrado que las microcalcificaciones que se forman dentro de la cubierta fibrosa de las placas provocan la acumulación de tensiones mecánicas desestabilizadoras de la placa (figura disponible en <https://doi.org/10.1113/JP271339>), pudiendo favorecer la tendencia a la rotura y provocar trombosis (Ruiz et al. 2016).



Otros estudios han mostrado que las calcificaciones grandes y densas disminuyen la deformación de la cubierta fibrosa durante la sístole (figura Disponible en: <https://doi.org/10.1113/JP271339>) y pueden asociarse a una menor probabilidad de desencadenar un proceso trombótico (H. Huang et al. 2001; Wong et al. 2012).



#### **1.4.2. Complicaciones de la aterosclerosis**

Durante gran parte del tiempo de la evolución de la placa aterosclerótica, las lesiones presentan una expansión hacia afuera, preservando el calibre de la luz vascular. En la remodelación de la pared arterial participan las células musculares lisas, mediante la producción de proteinasas especializadas en degradar componentes de la matriz extracelular como la metaloproteinasa de la matriz 3 (MMP3), también llamada estromelisinina 1 (Galis et al. 1994; Alexander et al. 2012).

Existen dos mecanismos que complican la evolución de la placa aterosclerótica (figura disponible en <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>):

- **Ruptura de la placa.** La fractura de la capa fibrosa de la placa permite que los componentes de la coagulación sanguínea accedan al núcleo de la misma. Las sustancias procoagulantes, como el factor tisular (producido por macrófagos y células musculares lisas), pueden desencadenar la trombosis, llegando incluso a ocasionar la oclusión del vaso y provocar un episodio isquémico agudo. Muchos trombos murales pueden no ocluir totalmente el vaso o sufrir lisis debido a las defensas fibrinolíticas endógenas. El trombo en reabsorción produce el factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF $\beta$ ), que junto con el factor de

crecimiento elaborado por las plaquetas activadas, puede estimular la migración de las células musculares lisas y la producción de matriz extracelular, conduciendo a un aumento del volumen de la lesión y a la invasión de la luz arterial (Libby, Buring, et al. 2019).

En condiciones fisiológicas, el endotelio arterial posee numerosas propiedades que impiden la formación de coágulos y favorecen la trombolisis (Gimbrone y García-Cardena 2016). La trombomodulina y los proteoglicanos de heparán sulfato en la superficie endotelial y la producción de óxido nítrico y prostaciclina por las células endoteliales contribuyen a las propiedades anticoagulantes y antitrombóticas de la monocapa endotelial normal. Además, la expresión del activador del plasminógeno de tipo urokinasa y del activador del plasminógeno de tipo tisular combate la persistencia de los trombos mediante la promoción de la fibrinólisis (Libby, Buring, et al. 2019).

La disfunción endotelial, como ocurre en presencia de factores de riesgo ateroscleróticos o más agudamente durante la acción inflamatoria (por ejemplo, debido a citocinas proinflamatorias o factores asociados a patógenos, como las endotoxinas bacterianas), puede alterar estas propiedades homeostáticas normales. En estas circunstancias, las células endoteliales producen factor tisular, una potente molécula procoagulante e inhibidor 1 del activador del plasminógeno, un inhibidor endógeno clave de la fibrinólisis (Bevilacqua et al. 1986).

Los trombos arteriales que complican las placas ateroscleróticas surgen de la generación de fibrina a partir de fibrinógeno mediada por trombina. La trombina también activa la agregación plaquetaria, un proceso que contribuye a la formación de coágulos (Libby, Buring, et al. 2019)

La rotura de las placas ateroscleróticas es el desencadenante más frecuente (70%) de la trombosis aguda de las arterias coronarias causante del infarto de miocardio (Libby 2013a; Bentzon et al. 2014). La alteración del metabolismo de los lípidos es la característica principal de los pacientes con rotura de placa (J. Dai et al. 2018).

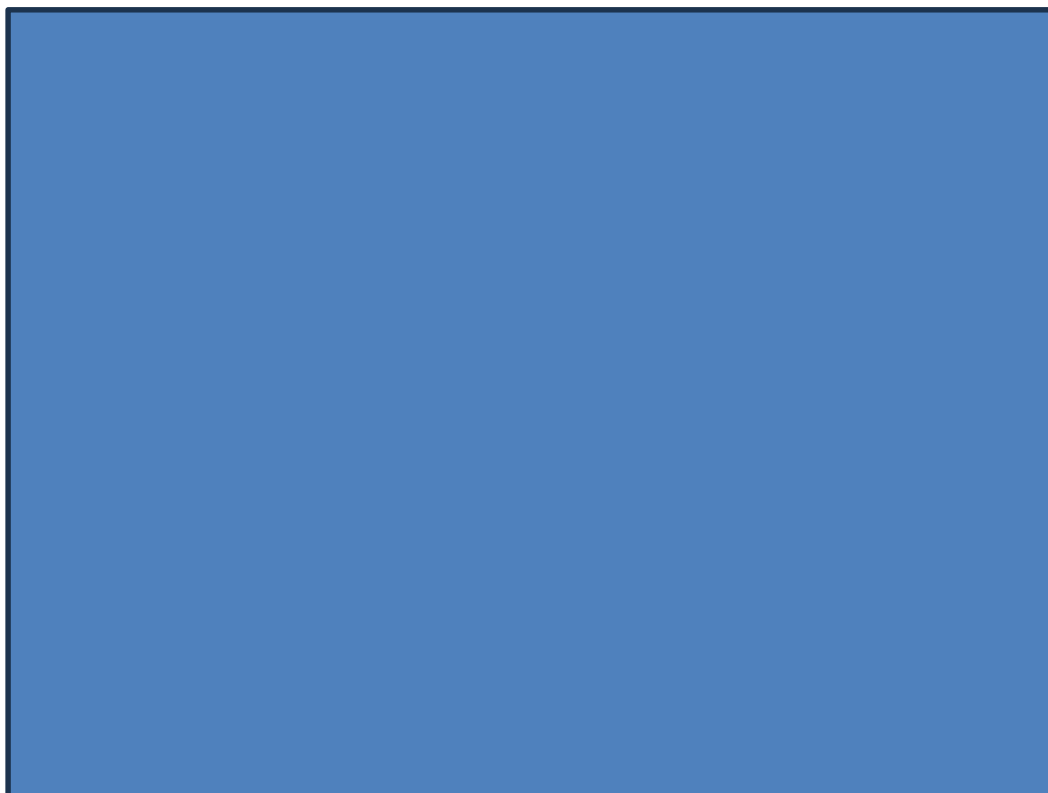
- **Erosión de la placa.** Debido a los progresos obtenidos en la terapia aterosclerótica (eficaz terapia hipolipemiente, tratamiento adecuado de la hipertensión arterial, abandono del hábito tabáquico) se está produciendo un cambio en el sustrato de las complicaciones trombóticas

de la aterosclerosis. Las placas ateroscleróticas presentan menos inflamación y menos contenido lipídico, y se han vuelto más fibrosas y, por tanto, probablemente menos propensas a la rotura de la cubierta fibrosa que en el pasado (Libby, Buring, et al. 2019).

Estudios recientes han mostrado que aproximadamente un tercio de los casos de infarto de miocardio con elevación del segmento ST no se debieron a ruptura de la placa sino a una erosión de la misma (Terada et al. 2021; van den Hoogen et al. 2020). No se produciría una rotura/fisura de la capa fibrosa sino una discontinuidad en el revestimiento endotelial intimal (Libby 2021).

Aunque los mecanismos de la erosión de la placa han sido menos estudiados que los de la rotura, hay pruebas de que, además de la lesión endotelial, la activación inmunitaria innata con la participación de receptores de reconocimiento de patrones (receptor 2 tipo Toll) y la presencia de leucocitos polimorfonucleares como amplificadores del proceso trombótico local pueden contribuir a esta forma de complicación de la placa (Quillard et al. 2015; Franck et al. 2017).

A diferencia de las placas rotas, más de la mitad de las placas erosionadas a nivel coronario se presentan con un área de estenosis inferior al 75 % (Fang et al. 2022).



Es posible que se produzca la cicatrización de la placa (figura disponible en <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>), lo que supone un aumento de su volumen y favorece la formación de estenosis que limitan el flujo arterial. Las placas rotas que han cicatrizado suelen mostrar evidencias morfológicas de la rotura, en forma de una cubierta fibrosa "enterrada" debajo de una capa de matriz extracelular depositada más recientemente. Las placas también pueden crecer mediante la incorporación de un trombo o bien pueden calcificarse, en parte debido a microvesículas derivadas de células que pueden nuclear este proceso (Libby 2021).

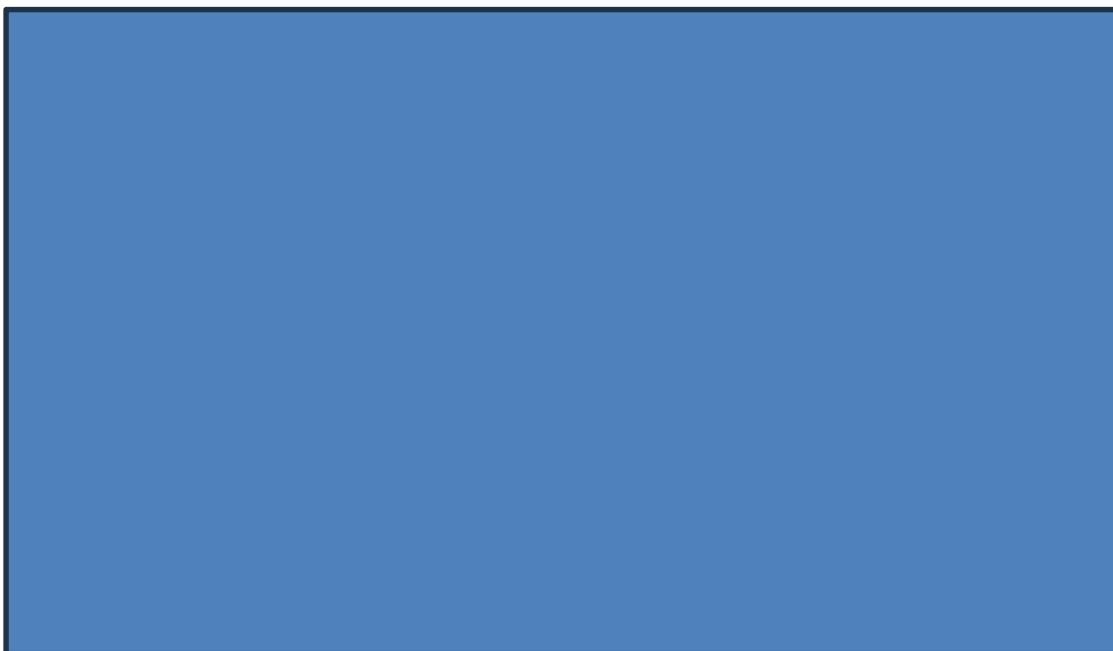


### **CARACTERÍSTICAS DE LOS TROMBOS**

Diversos estudios anatomopatológicos han demostrado diferencias significativas entre los trombos (figura disponible en <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.711453>) según la causa que los produce. Así, los coágulos asociados a la erosión superficial tienen características de trombos "blancos" ricos en plaquetas; por el

contrario, los trombos "rojos" son ricos en fibrina y eritrocitos atrapados y se asocian a la rotura de la placa (Libby, Pasterkamp, et al. 2019).

Las placas rotas se caracterizan por un núcleo lipídico de mayor tamaño que contiene abundantes macrófagos y células T. Las placas erosionadas presentan una luz vascular grande y tejido de placa fibroso (con abundantes células del músculo liso y matriz extracelular) con una deposición lipídica escasa o nula, y con menos macrófagos y células T. Específicamente se observa una capa discontinua de células endoteliales en la placa erosionada. Tanto en la placa erosionada como en la rota se encuentran trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) en la unión del tejido de la placa y el trombo (Luo et al. 2021). Estos NETs pueden propagar la inflamación y la trombosis.



### **VULNERABILIDAD DE LA PLACA Y PACIENTE VULNERABLE**

El concepto de "placa vulnerable" fue introducido hace más de 30 años para referirse a aquellas placas asociadas con un mayor riesgo de desestabilización y oclusión (Muller, Tofler, y Stone 1989).

Múltiples estudios revelaron que el tipo de placa aterosclerótica que se asociaba con más frecuencia a las lesiones culpables de cuadros clínicos era un fibroateroma de capa fina (figura disponible en <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179739>), caracterizado por un gran núcleo necrótico cubierto por una fina capa fibrosa (Finn et al. 2010).



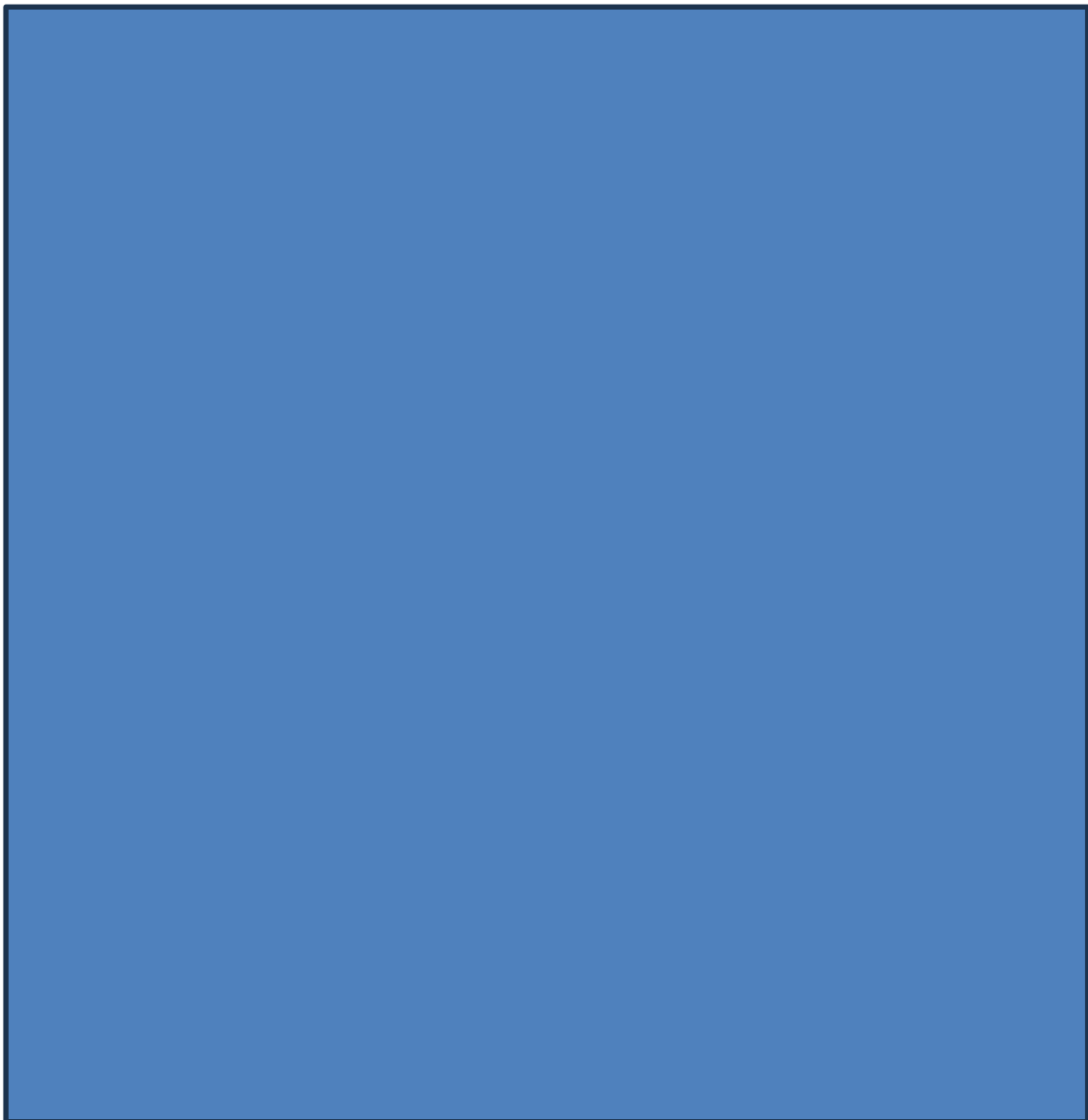
La capa fibrosa debe su resistencia a la tracción fundamentalmente al colágeno intersticial. El adelgazamiento de la capa fibrosa está producido por una disminución de la síntesis de colágeno relacionada con la inflamación y a un aumento de la degradación debido a la sobreexpresión de colagenasas por las células inflamatorias (Libby 2013b).

Es importante señalar que, contrariamente a lo que se suele pensar, existen pruebas convincentes de que la rotura de la placa y la formación de trombos no suelen provocar eventos coronarios (Finn et al. 2010). Más bien, tanto la rotura de la placa como la formación de trombos son acontecimientos bastante frecuentes que contribuyen a la progresión de la placa y al desarrollo de estenosis de la luz (Arbab-Zadeh et al. 2012).

Diversos estudios patológicos y clínicos han mostrado que la rotura de la placa y la formación de trombos están presentes con frecuencia en ausencia de síntomas asociados (Takano et al. 2005; Hudson y McCaughey 1974; Falk 1983). Muchas observaciones sugieren que un episodio coronario agudo no es una consecuencia obligada de la rotura de la placa aterosclerosa, sino más bien una consecuencia inusual su rotura o erosión. Lo más habitual es que las roturas o erosiones de la placa se produzcan sin síntomas y provoquen una progresión del volumen de la placa (Arbab-Zadeh et al. 2012). Se puede afirmar que la rotura de la placa es un fenómeno frecuente que tan solo

excepcionalmente conduce a un evento coronario agudo, constituyendo el mecanismo predominante del crecimiento de la lesión ateromatosa (Arbab-Zadeh y Fuster 2019). Así, muchas lesiones sufren de 2 a 3 o más rupturas antes de llegar a mostrar una obstrucción grave (Burke et al. 2001).

La progresión de la enfermedad arterial coronaria se muestra de manera esquemática en la figura disponible en <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047431> (Arbab-Zadeh et al. 2012).



Globalmente, existe actualmente una evidencia importante de que el concepto de "placa vulnerable" aislada es erróneo. En comparación con los pacientes con arterias coronarias normales, los que presentan una placa vulnerable tendrán un mayor riesgo de eventos adversos, no a causa de sus

características de vulnerabilidad específicas, sino debido a la presencia de alguna enfermedad aterosclerótica coronaria que se asocia de por sí a un mayor riesgo. Además, hay evidencias que indican que el implante de stents en placas vulnerables no se asocia a una reducción del riesgo de infarto de miocardio o de muerte súbita cardíaca (Arbab-Zadeh y Fuster 2019). En cambio, hay datos que respaldan el concepto de que la carga de ateroma que incluye placas metabólicamente activas (posiblemente en un estadio más temprano), puede comportar un peligro superior al de la aterosclerosis avanzada, más inerte (Hou et al. 2012).

En los últimos años ha surgido el concepto de “paciente vulnerable”, considerando la importancia de factores como la carga de enfermedad aterosclerótica, la actividad metabólica y la respuesta del organismo a la ruptura de la placa en la aparición de eventos CV (Arbab-Zadeh y Fuster 2019).

Existe una relación casi lineal entre la carga de enfermedad aterosclerótica coronaria con el riesgo de eventos coronarios agudos (Budoff et al. 2007). Por otra parte, en la mayoría de los pacientes, la convergencia de varios factores protrombóticos aumenta la probabilidad de eventos clínicos (Arbab-Zadeh et al. 2012).

Al mismo tiempo, muchos de los factores que aumentan la probabilidad de una trombosis (diabetes mellitus, hiperlipidemia, HTA, obesidad) pueden ser modificados y su efecto puede ser contrarrestado por los efectos de la medicación (Arbab-Zadeh y Fuster 2019).

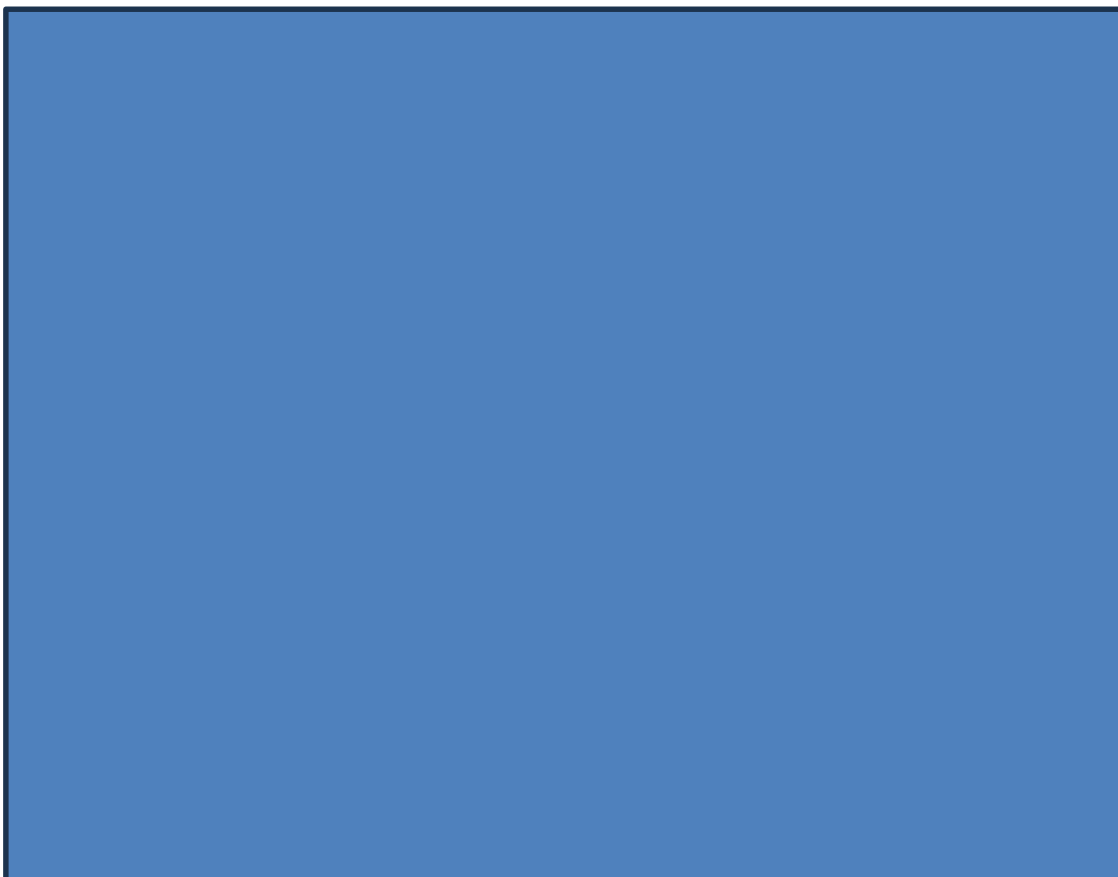
La conjunción de investigaciones fundamentales y clínicas ha modificado notablemente los conceptos tradicionales de la aterosclerosis y ha contribuido a mejorar nuestra capacidad para controlar el riesgo aterosclerótico. El perfil clínico de los pacientes con aterosclerosis ha evolucionado considerablemente con respecto al de los estudios de cohortes clásicos que durante mucho tiempo han constituido la base de nuestra concepción de esta enfermedad (Libby 2021).

De forma esquemática, la evolución del concepto de enfermedad aterosclerótica coronaria desde una visión centrada en la “placa vulnerable” a otra que se centra en el “paciente vulnerable” se expone en la figura disponible en <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.062> (Arbab-Zadeh y Fuster 2019).



## 1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

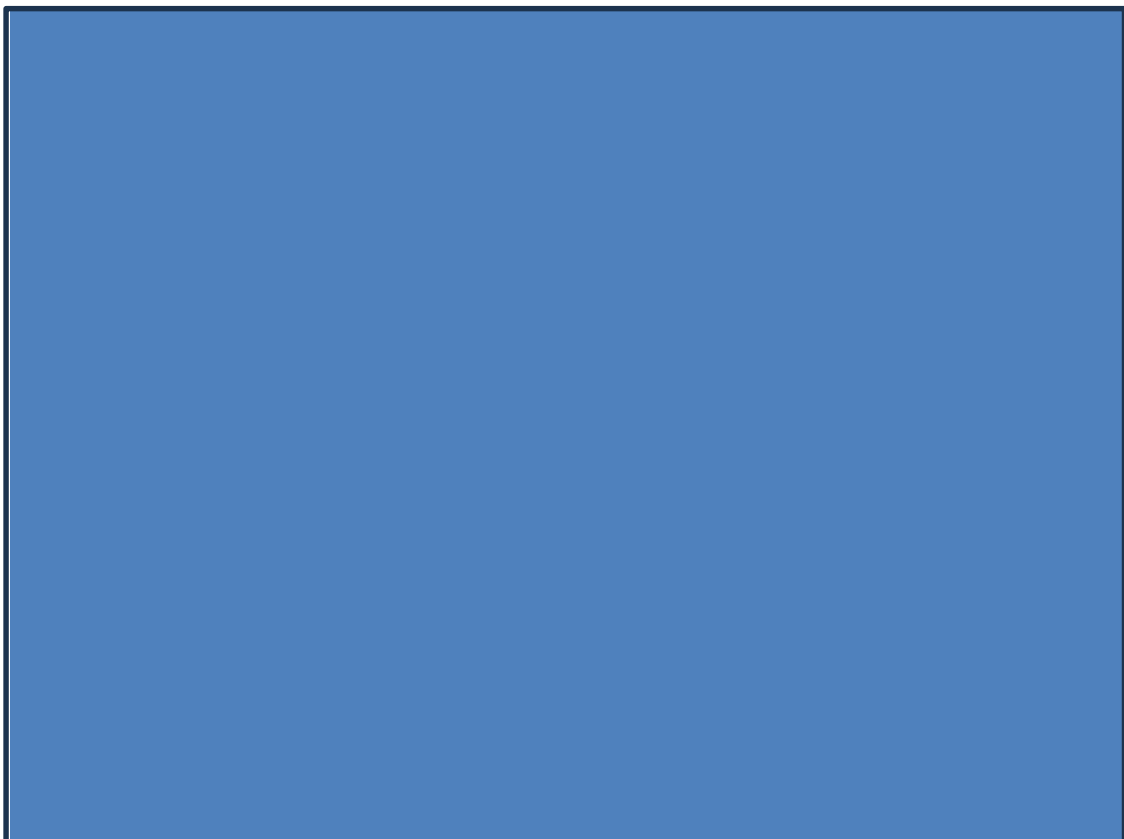
La aterosclerosis es una enfermedad difusa, de progresión lenta, que puede afectar a varios territorios arteriales. Debido a esta lenta progresión, la mayoría de los casos permanecen asintomáticos durante décadas, siendo posible solamente detectarlos de forma subclínica (figura disponible en <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310>) (Fernández-Friera et al. 2015).



Cuando aparecen síntomas, suelen estar relacionados con una reducción del flujo sanguíneo causada por la estenosis luminal (estrechamiento) o con una obstrucción trombótica. La isquemia debida a lesiones estenóticas que limitan el flujo puede producirse en condiciones de mayor demanda de oxígeno (por ejemplo, durante el esfuerzo físico), y causar síntomas de angina de pecho. La oclusión trombótica aguda que interrumpe el aporte de oxígeno al miocardio suele deberse a la rotura de placas ateroscleróticas (Libby 2013a). A pesar del carácter sistémico de muchos factores de riesgo (hipercolesterolemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo), la aterosclerosis tiende a afectar principalmente a regiones específicas del árbol arterial (Libby, Buring, et al. 2019).

Las zonas arteriales sometidas a un flujo perturbado o a una baja tensión de cizallamiento son especialmente propensas a la formación de ateromas (Gimbrone y García-Cardena 2016). Una disminución de la tensión de cizallamiento, como ocurre, por ejemplo, en algunos segmentos de las bifurcaciones arteriales, favorece la oxidación y la acumulación lipídica en la íntima. En estas zonas se reduce la producción endotelial de óxido nítrico y proteínas antioxidantes, y aumenta la expresión de E-selectina y de moléculas de adhesión que favorecen la inclusión de monocitos y leucocitos a nivel de la íntima (Malek, Alper, y Izumo 1999; Slager et al. 2005).

La presentación clínica de la aterosclerosis puede ser aguda o crónica y varía significativamente en función del territorio vascular afectado (figura disponible en <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>). En algunas arterias, como las renales, la presentación más frecuente es un síndrome crónico de larga evolución (por ejemplo, hipertensión renovascular progresiva y/o empeoramiento de la función renal secundario a estenosis de la arteria renal). En otros territorios vasculares, la aterosclerosis suele manifestarse de forma aguda y repentina, como el ictus isquémico agudo. En las arterias coronarias suelen aparecer tanto síndromes coronarios agudos como manifestaciones crónicas (Libby, Buring, et al. 2019)



## 2. ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

### 2.1. CONCEPTO Y ESTIMACIÓN DEL RCV TOTAL

La cuantificación del RCV total (es decir, la probabilidad de que una persona desarrolle un evento CV a lo largo de un periodo definido) expresa el efecto combinado de una serie de factores de riesgo y constituye una parte fundamental del proceso de valoración del paciente hipertenso. La prevención de ECV en una persona determinada debe relacionarse con su RCV total: cuanto mayor sea el riesgo, más intensa debe ser la acción.

**PROYECTO SCORE.** A partir de 2003, las directrices europeas sobre prevención de la ECV empiezan a recomendar el uso del sistema SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) al estar basado en grandes conjuntos de datos representativos de cohortes europeas (disponible en <http://www.escardio.org/Guidelines&-Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>). Las versiones calibradas específicas de cada país están disponibles para muchos países europeos y se pueden encontrar en <http://www.heartscore.org>.

El proyecto SCORE reunió un conjunto de datos combinados de estudios de cohortes de 12 países europeos, diferenciándose entre regiones con alto y bajo RCV. La mayoría de las cohortes se basaron en la población, aunque se incluyeron algunas cohortes ocupacionales para aumentar la representación de las regiones de menor riesgo.

Los sujetos fueron excluidos del desarrollo de la tabla de riesgo si tenían antecedentes de infarto de miocardio. El riesgo de muerte cardiovascular se calculó combinando dos estimaciones de riesgo separadas: un modelo para enfermedad coronaria y un modelo para todas las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas no coronarias. El cálculo del riesgo de ECV mortal se limitó al grupo de edad de 40 a 65 años.

El objetivo de las tablas SCORE es disponer de una estimación directa del RCV en un formato adecuado a las limitaciones de la práctica clínica. Estas tablas están destinadas a la estratificación del riesgo en prevención primaria de ECV. No proporcionan estimaciones de riesgo para personas con enfermedad coronaria establecida, ya que existe un consenso de que todas las personas con enfermedad coronaria clínicamente establecida u otra

enfermedad aterosclerótica deben ser consideradas como de alto riesgo (Conroy et al. 2003).

En la base de datos del sistema SCORE no se excluyeron a las personas con diagnóstico de diabetes. Sin embargo, debido a la falta de uniformidad en su determinación, se decidió no incluir una variable dicotómica de diabetes en la función de riesgo y no elaborar un sistema de puntuación de riesgo separado para las personas con diabetes.

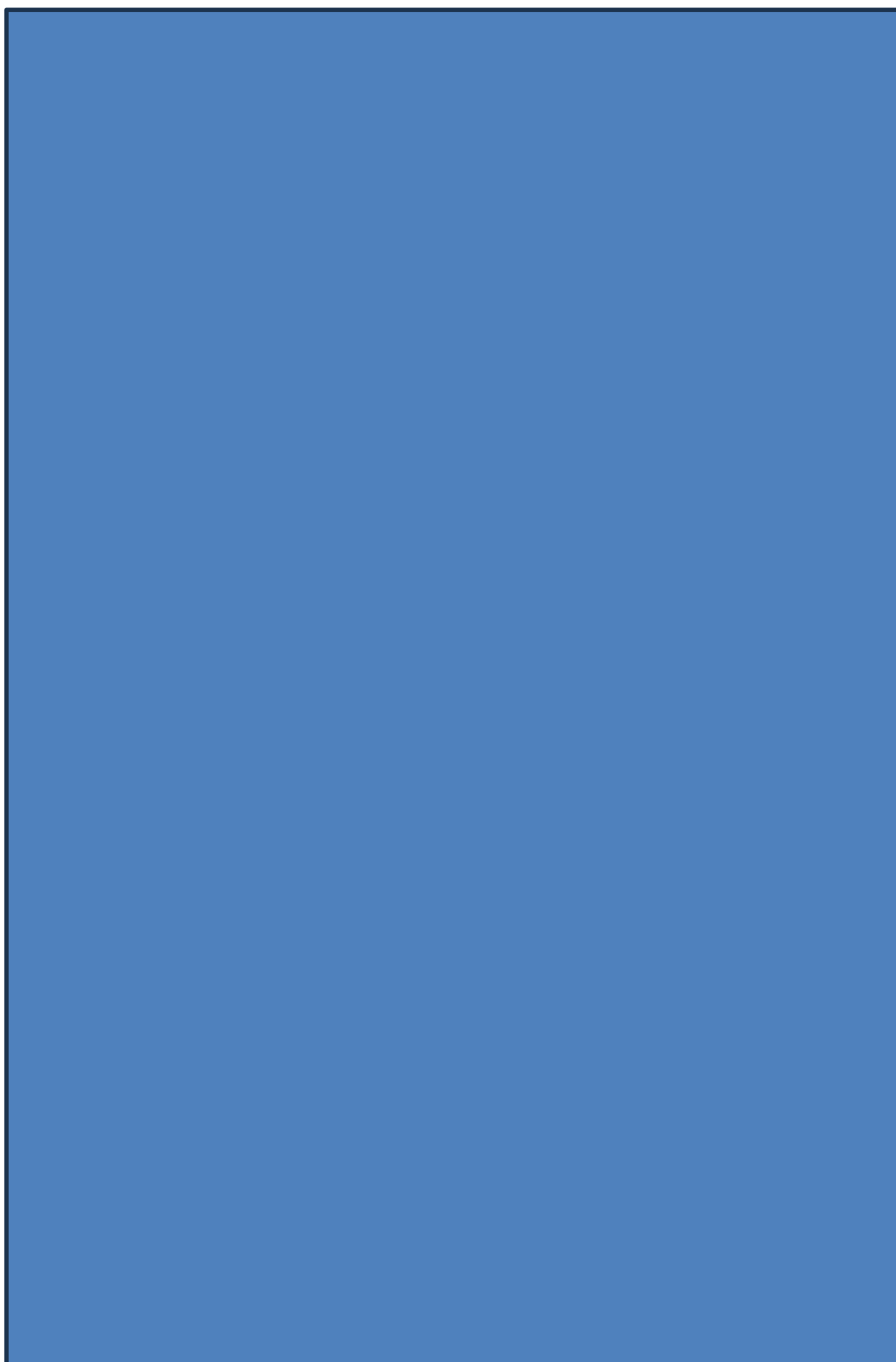
Aunque la variable diabetes no esté incluida en las tablas SCORE, éstas pueden utilizarse para una evaluación aproximada del RCV en personas diabéticas. Para ello, en cada combinación de factores de riesgo el riesgo será al menos dos veces mayor en hombres diabéticos y hasta cuatro veces mayor en mujeres diabéticas en comparación con lo que indican las tablas (Conroy et al. 2003).

Una de las características fundamentales del sistema SCORE es que sólo calcula el riesgo de eventos CV mortales. Las razones para elegir un sistema que estima los eventos mortales en oposición al total de eventos mortales y no mortales, es que estos últimos dependen de la definición, el desarrollo de las pruebas diagnósticas y los métodos de verificación, todo lo cual puede ser diferente y producir resultados muy variables. Además, los gráficos de eventos totales, en contraste con los basados en la mortalidad, son más difíciles de recalibrar para adaptarse a diferentes poblaciones (Mach et al. 2020).

El riesgo a diez años de ECV mortal se calculó utilizando un modelo de Weibull, que tiene la ventaja de que la ecuación de estimación del riesgo se puede escribir como una fórmula. A diferencia de otros análisis epidemiológicos, la edad se utilizó como una medida del tiempo de exposición al riesgo en lugar de como un factor de riesgo.

Se desarrollaron dos modelos de estimación en paralelo, uno basado en el colesterol total y otro en la relación colesterol total/HDL-colesterol. En cada caso, los factores de riesgo restantes ingresados en el modelo fueron el sexo, el tabaquismo y la PAS. Como se ha comentado anteriormente, la edad se utilizó para definir la función de riesgo. El rendimiento de los gráficos basados en el colesterol total y en la relación colesterol/HDL-colesterol es muy similar, y no hay una indicación consistente de la superioridad de un formato sobre el otro.

Las tablas de riesgo correspondientes a las regiones de bajo riesgo (como España) se muestran en las figuras disponibles en [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3).



Los porcentajes de estimación de riesgo SCORE son los siguientes:

- < 1%: riesgo bajo
- 1-5%: riesgo moderado
- $\geq$  5% y < 10%: riesgo alto
- $\geq$  10%: riesgo muy alto

Como se ha comentado, el sistema SCORE solo permite estimar el riesgo de complicaciones CV mortales. El riesgo total de complicaciones CV (mortales y no mortales) es aproximadamente 3 veces mayor que el riesgo de complicaciones mortales para los varones y 4 veces mayor para las mujeres. Este multiplicador desciende a menos de 3 en ancianos, para quienes es más probable que una primera complicación sea mortal (van Dis et al. 2014).

Un estudio publicado en EE.UU. (Aktas et al. 2004) realizó una validación externa del modelo SCORE, mostrando una mayor capacidad predictiva de muerte cardiovascular que la puntuación de riesgo de Framingham (Framingham Risk Score)(D'Agostino et al. 2001).

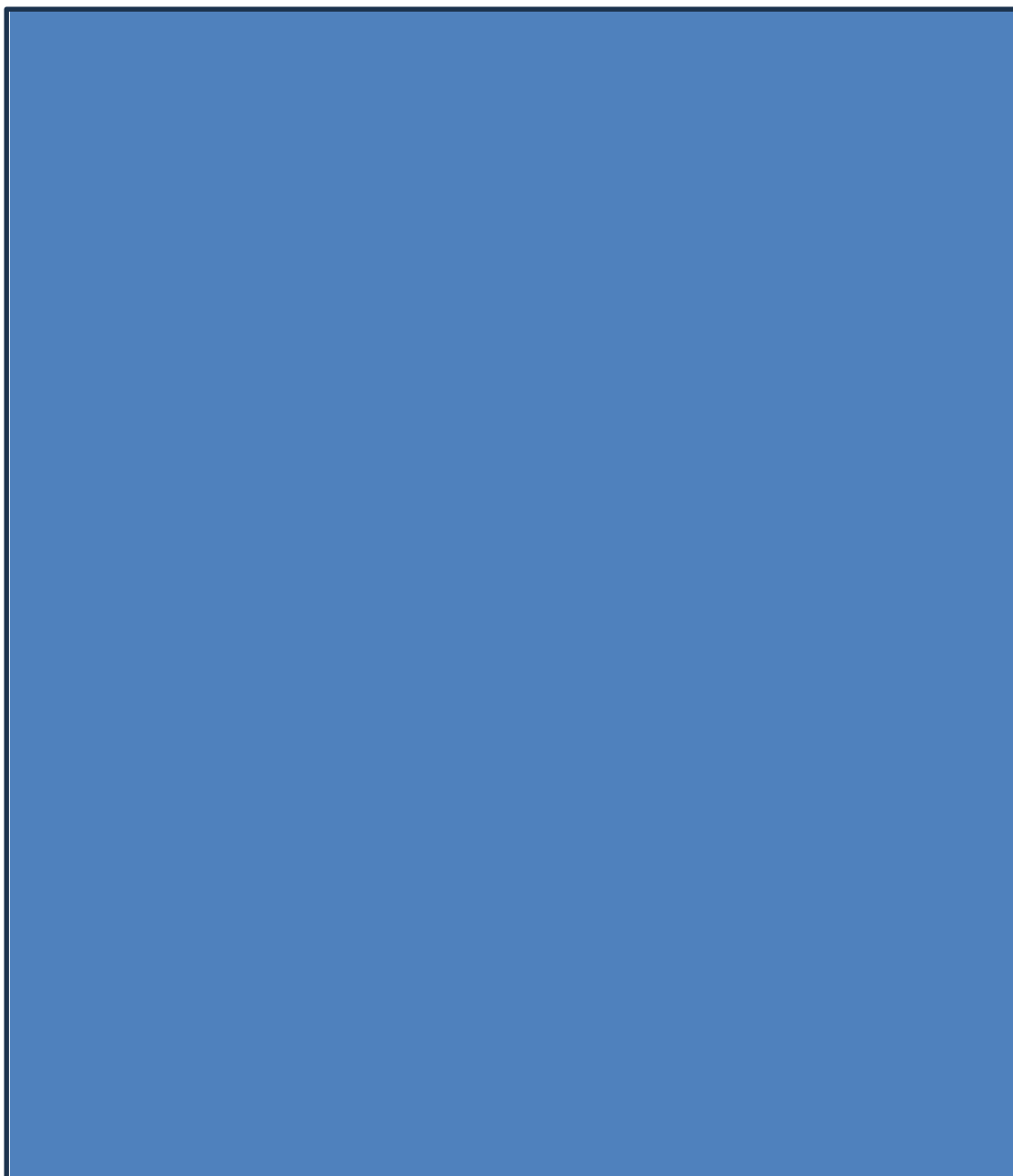
Las Guías Europeas de 2016 sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular (Piepoli y Hoes 2016) seguían recomendando calcular el RCV total de los adultos mayores de 40 años usando un sistema de estimación del riesgo como las tablas SCORE, excepto cuando se los clasificara automáticamente como personas en riesgo alto o muy alto basándose en una ECV documentada, diabetes mellitus (por encima de los 40 años), enfermedad renal o un único factor de riesgo extremadamente elevado.

En las personas más jóvenes, cuyo riesgo absoluto bajo puede ocultar un riesgo relativo muy alto, se recomendaba el uso de tablas de riesgo relativo o el cálculo de su «edad de riesgo» para ayudar a aconsejarles la necesidad de realizar esfuerzos preventivos más intensos.

Las guías elaboradas en 2019 por la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis para el manejo de las dislipemias (Mach et al. 2020) presentan unos gráficos de riesgo SCORE que difieren ligeramente de los utilizados anteriormente (figura disponible en <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>). En ellos:

- a) Se amplía la edad de 65 a 70 años.
- b) Se incorpora la interacción entre la edad y cada uno de los demás factores de riesgo, reduciendo así la sobrestimación del riesgo en las personas mayores en las tablas originales.

c) Se elimina la banda de colesterol de 8 mmol/L (superior a 300 mg/dl).



COMO UTILIZAR LAS TABLAS DE RIESGO SCORE. Para calcular el riesgo a 10 años de muerte CV de una persona, hay que buscar la tabla de su sexo, si consume tabaco y su edad (la más próxima). Dentro de la tabla, hay que buscar la celda que esté más próxima a la PA y el colesterol total de esa persona. El cálculo de riesgo tendrá que ajustarse al alza a medida que la persona se acerca a la siguiente categoría de edad (Piepoli y Hoes 2016). Una cuestión importante es qué valores de PA y colesterol total se deben emplear para la evaluación del riesgo CV de los pacientes que reciben tratamiento farmacológico. A este respecto:

1) Si el tratamiento se ha iniciado recientemente, parece adecuado emplear los valores previos al tratamiento.

2) Si el tratamiento lleva administrándose un periodo largo y son conocidos los valores previos también deberían emplearse éstos, ya que los valores actuales subestiman el riesgo invariablemente, al no reflejar la exposición previa mantenida a valores más elevados y dado que el tratamiento no revierte completamente los riesgos. Se estima que la reducción del riesgo no será mayor de un tercio del riesgo inicial. Por ejemplo, para un hipertenso en tratamiento farmacológico en la que se desconoce la PA previa al tratamiento y utilizamos la PA actual, si el riesgo SCORE total es del 6%, entonces el RCV total previo al tratamiento puede haber sido del 9% (Williams et al. 2018; Mach et al. 2020).

El uso de las tablas de RCV debe tener en cuenta los siguientes aspectos (Mach et al. 2020):

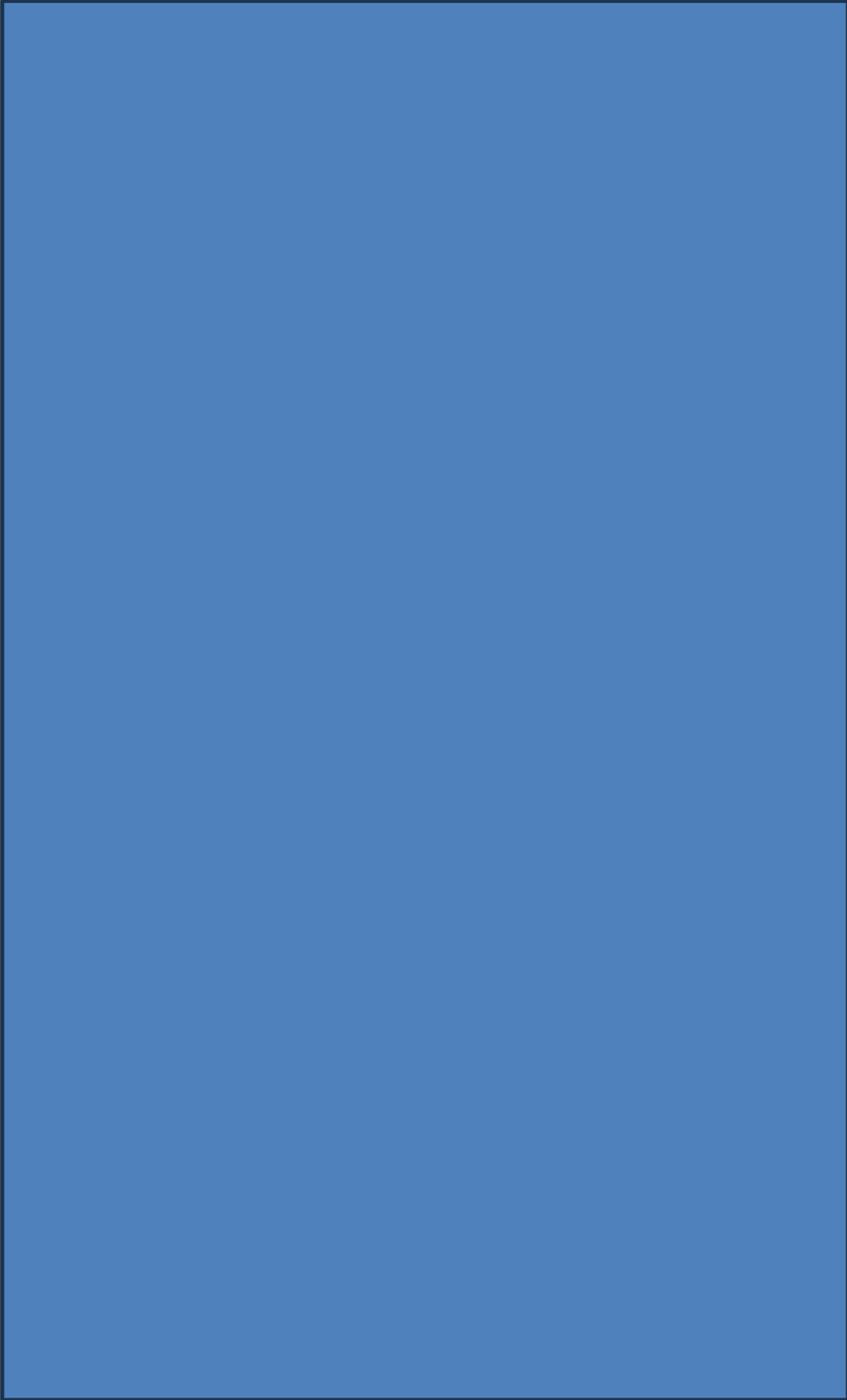
a) Los gráficos pueden ayudar para evaluar y manejar el riesgo, pero deben interpretarse a la luz del conocimiento y la experiencia del médico, y de la probabilidad de ECV del paciente antes de la prueba.

b) El riesgo se sobreestimarán en países con una mortalidad por ECV decreciente y se subestimarán en países en los que la mortalidad esté aumentando. Este problema se puede solucionar mediante la recalibración ([http://www.heartscore.org/en\\_GB/](http://www.heartscore.org/en_GB/)).

c) Las estimaciones de riesgo son más bajas en las mujeres que en los hombres. Sin embargo, el riesgo sólo se aplaza en las mujeres; el riesgo de una mujer de 60 años es similar al de un hombre de 50 años. A la larga, mueren de ECV más mujeres que hombres.

d) Los riesgos relativos pueden ser inesperadamente altos en personas jóvenes, incluso si los niveles de riesgo absolutos son bajos.

El gráfico de riesgo relativo y la edad de riesgo estimada (figuras disponibles en <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>) pueden ser útiles para identificar y asesorar a dichas personas, indicándoles qué cambios en el estilo de vida pueden disminuir sustancialmente su riesgo relativo.



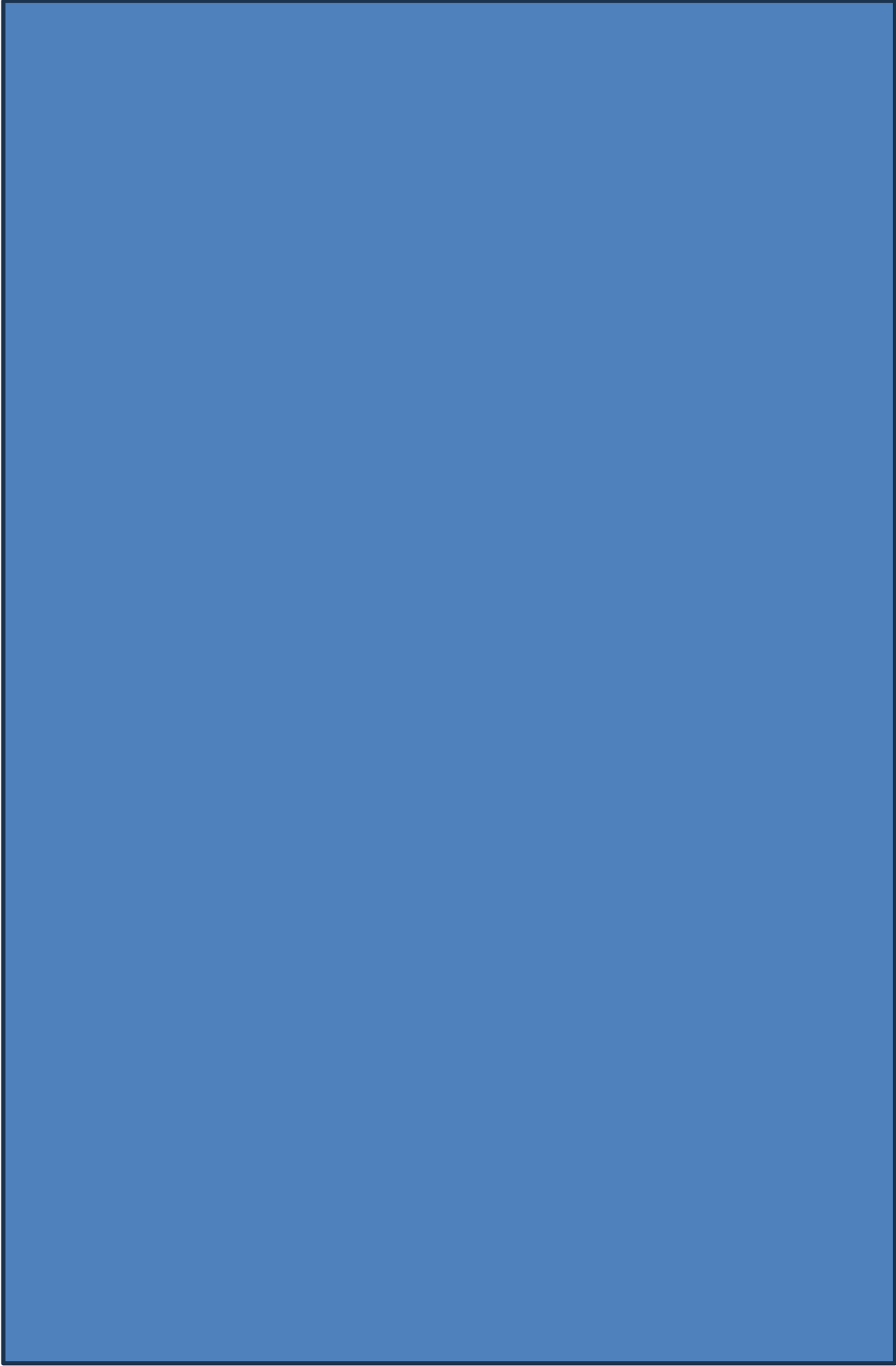
**SCORE-2 Y SCORE-2 OP.** En 2021 se publican las nuevas Guías Europeas sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular (Visseren et al. 2021), que presentan un nuevo modelo para calcular el RCV, denominado Systematic Coronary Risk Evaluation-2 (SCORE-2) y Systematic Coronary Risk Evaluation-2 Old person (SCORE-2 OP). Este modelo ha sido calibrado para cuatro regiones de Europa (según sus tasas de mortalidad vascular) y permite el cálculo del riesgo de morbimortalidad vascular (infarto de miocardio, ictus y mortalidad vascular) en los próximos 10 años en hombres y mujeres entre 40 y 89 años.

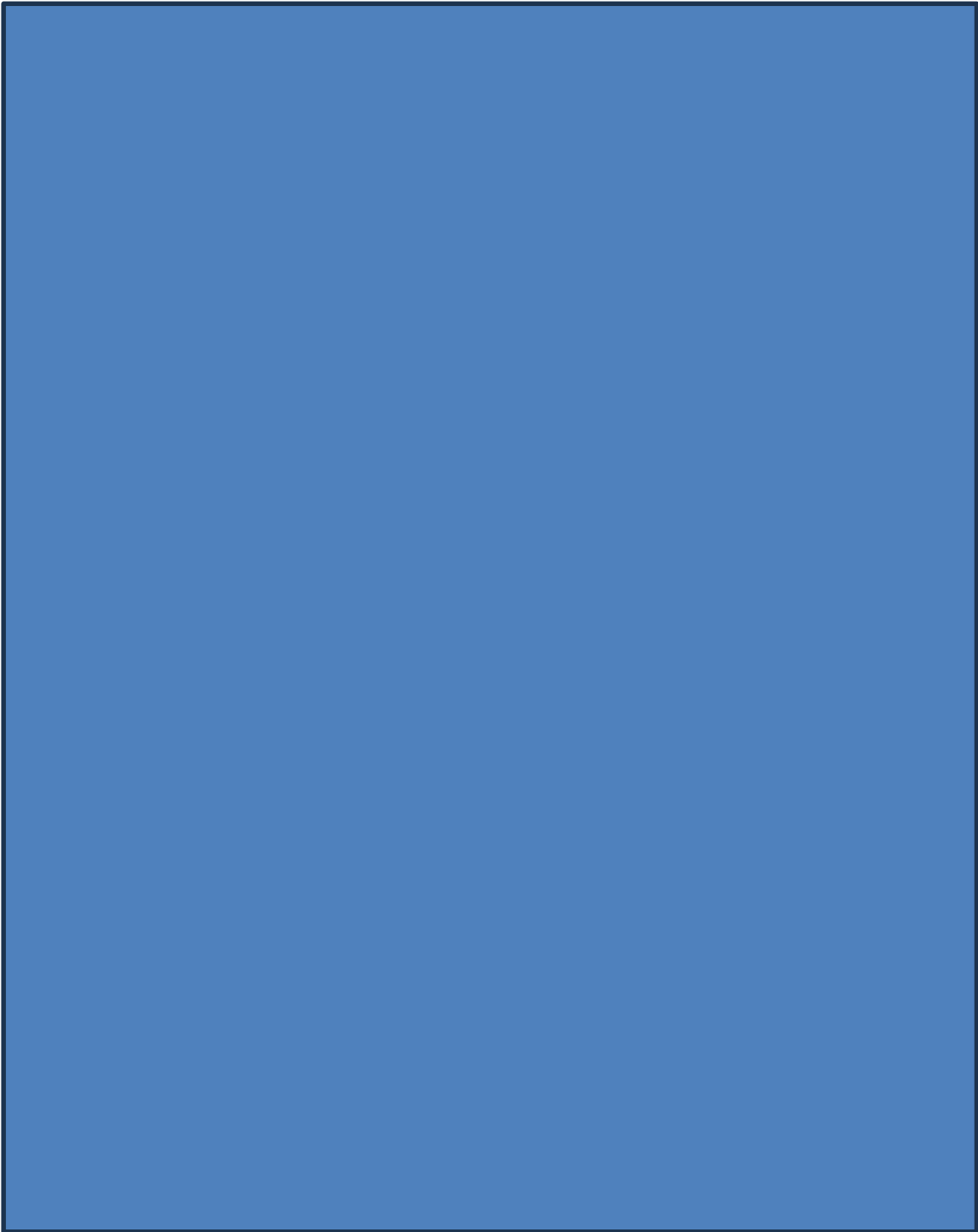
Para el cálculo del RCV se pueden usar las tablas coloreadas que aparecen en las guías (utilizan PAS, edad, sexo, tabaco y colesterol no HDL), la App de la European Society of Cardiology (ESC) o la herramienta disponible en la web (<https://u-prevent.com>), que permite la entrada del colesterol total y HDL. Además, hay herramientas específicas para cálculo del riesgo en personas con diabetes (ADVANCE risk score o DIAL model) y con enfermedad vascular establecida (SMART RISK score o SMART REACH model) (Brotons et al. 2022).

Los modelos SCORE2 y SCORE2-OP muestran una mejor calibración que los modelos anteriores, al utilizar las tasas estandarizadas por edad y sexo de mortalidad cardiovascular establecidas por la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization. Disease burden and mortality estimates. 2021. [www.who.int/healthinfo/global-burden-disease/estimates/en](http://www.who.int/healthinfo/global-burden-disease/estimates/en)). Esto ha permitido establecer cuatro regiones de riesgo (bajo, moderado, alto y muy alto) en vez de las dos regiones de riesgo (bajo y alto) que se establecían en las ediciones anteriores (SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration 2021; SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration 2021).

Las tablas SCORE2 y SCORE2-OP no se deben aplicar a personas con ECV documentada u otras condiciones clínicas de RCV alto como hipercolesterolemia familiar u otras enfermedades raras o genéticas de lípidos o presión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica o gestantes.

Los gráficos SCORE-2 y SCORE-2 OP para países de bajo riesgo como España se exponen en las figuras disponibles en <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309> y <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>.





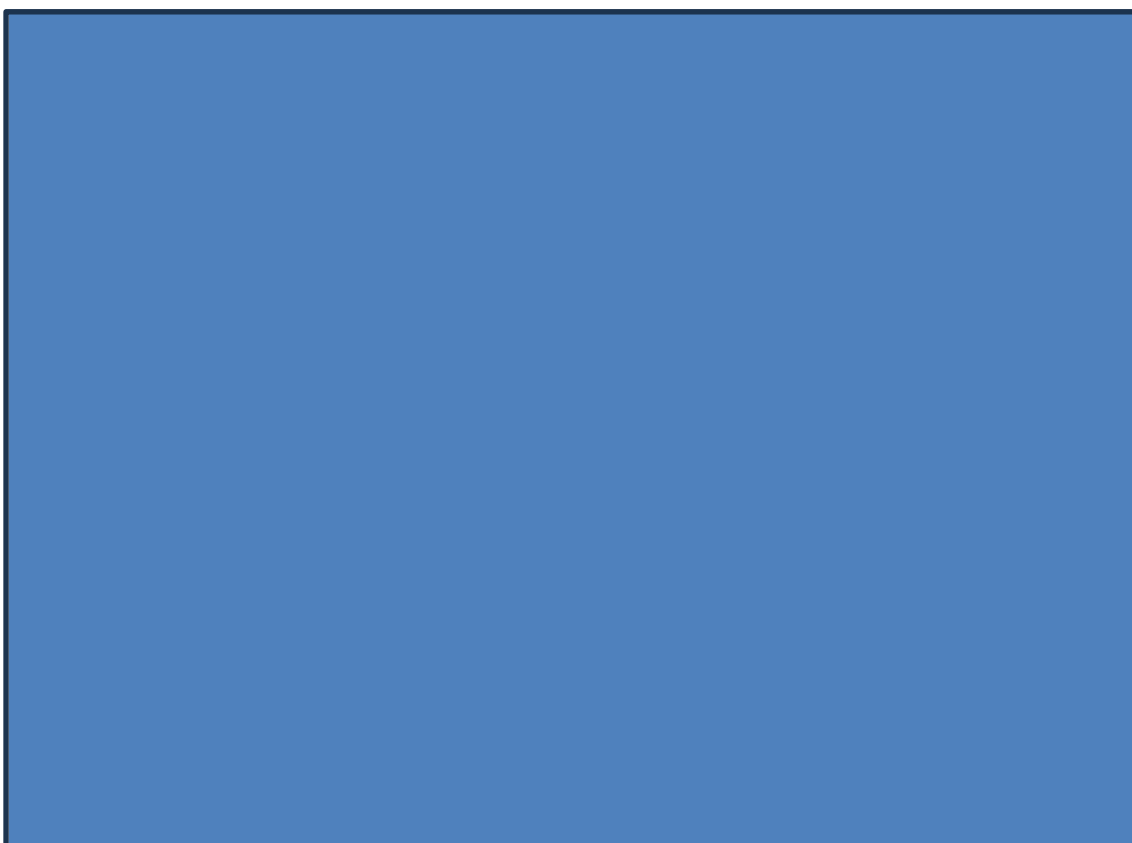
Además de la ampliación de los rangos de edad hasta los 89 años en el cálculo del RCV, una de las novedades sustanciales es el establecimiento de diferentes umbrales de riesgo dependiendo de la edad (figura disponible en [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2022000200106](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2022000200106)), a diferencia de las versiones anteriores, que establecían un único umbral de riesgo. Así, se trata de evitar la infraestimación del RCV y el infratratamiento en población más joven, y la sobreestimación del RCV y el sobretatamiento en personas mayores, ya que

el beneficio a largo plazo de tratar los factores de riesgo vascular es mayor en pacientes jóvenes.

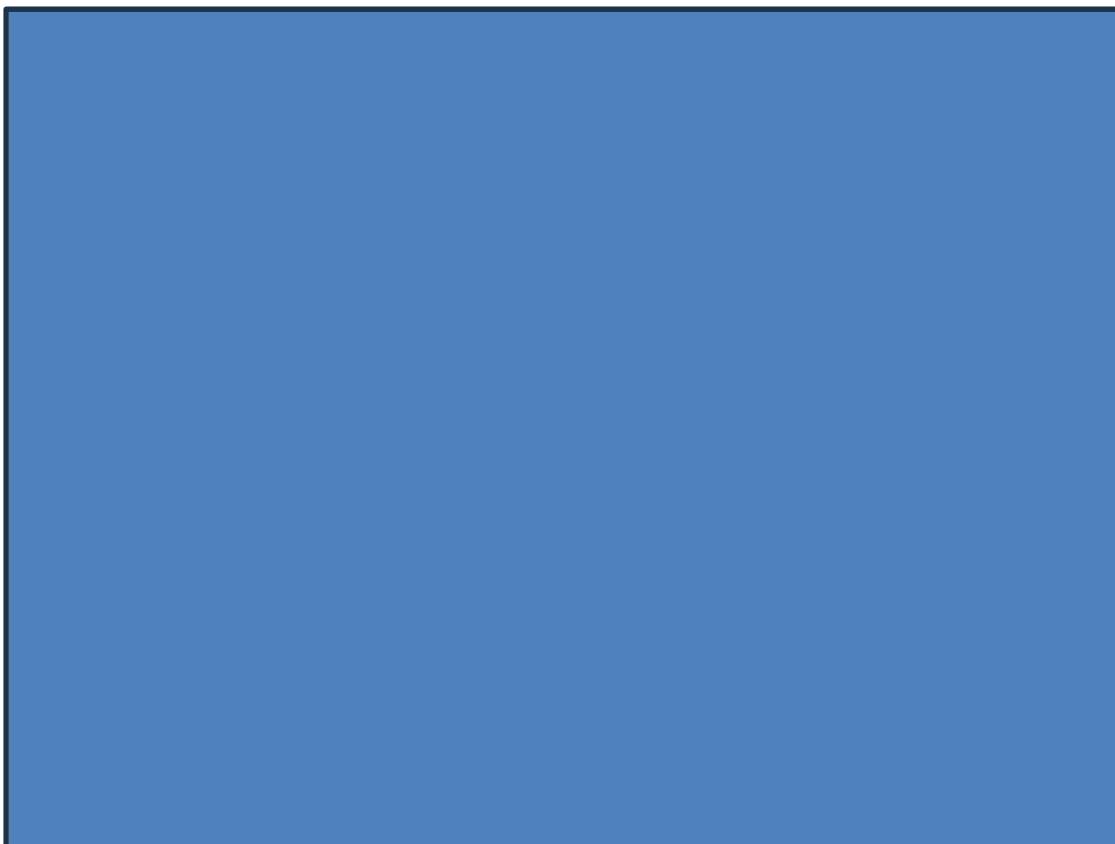


Otra novedad significativa es la sustitución de la idea de prevención primaria por el término de “personas aparentemente sanas” para referirse a las personas que no han padecido episodios de ECV o no presentan diabetes mellitus, ni enfermedad renal crónica.

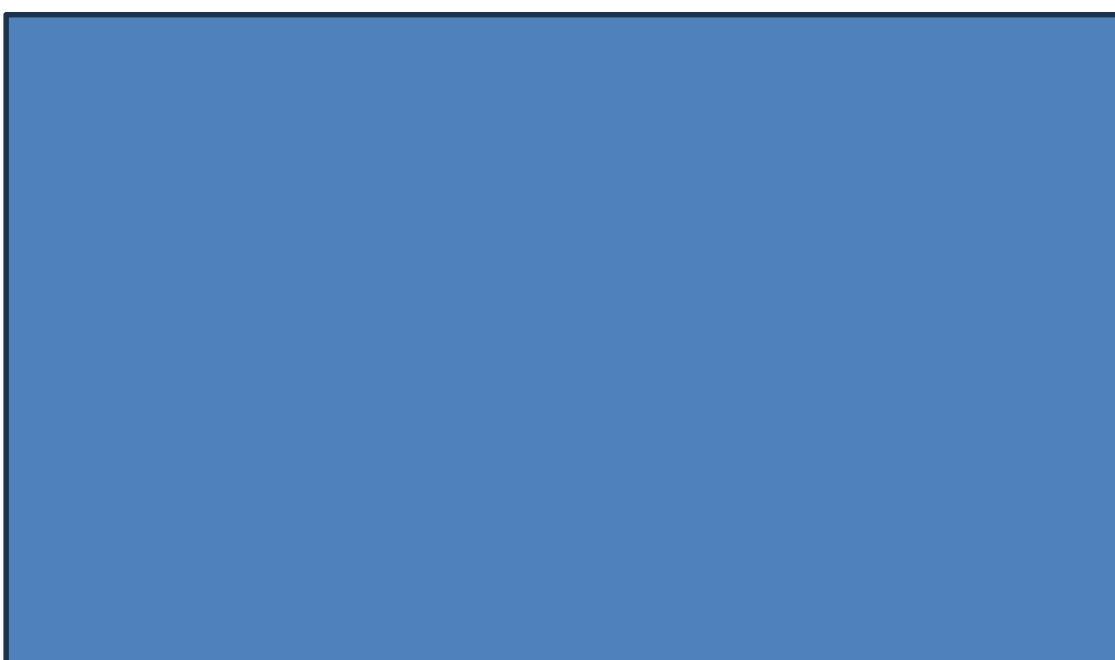
Los modificadores de riesgo más relevantes que pueden ser considerados en el cálculo del RCV (Brotons et al. 2022) se exponen en la tabla disponible en [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2022000200106](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2022000200106).



Se establecen también condiciones clínicas asociadas que incrementan el RCV (Visseren et al. 2021), y que se muestran en la tabla disponible en <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.



La clasificación de la población según los umbrales de riesgo por edad (Rioboó, Brotons Cuixart, y García 2023) se expone en la figura disponible en <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-224694>.



En estas Guías se recomienda el cálculo del RCV de manera sistemática en todas las personas adultas con algún factor de riesgo vascular, pudiéndose considerar también en los hombres > 40 años y las mujeres > 50 años, y que se pueda repetir cada 5 años (Visseren et al. 2021).

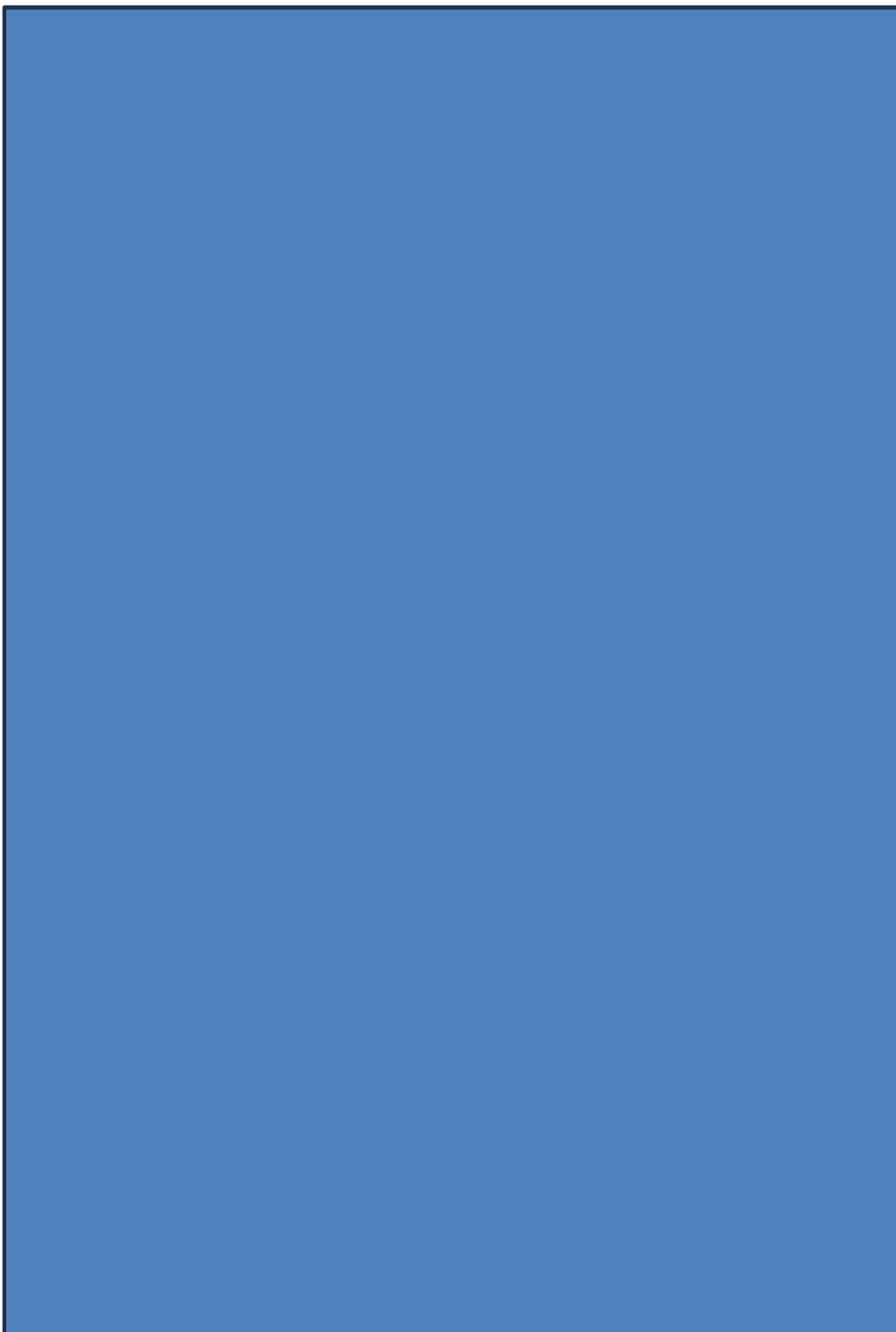
**TABLAS DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE HIPERTENSIÓN / SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA.** En pacientes hipertensos, estas sociedades europeas recomiendan que la estimación del RCV efectuada mediante el sistema SCORE debe ser complementada con la evaluación del *daño orgánico inducido por HTA*, que podría elevar el nivel de riesgo aún en estado asintomático (Williams et al. 2018). Este *daño orgánico inducido por HTA* (anteriormente conocido como “daño de órganos diana”) incluye las alteraciones estructurales o funcionales producidas por la PA elevada en órganos importantes (corazón, cerebro, retina, riñón y vasos sanguíneos). Se deben considerar tras aspectos importantes:

- a) No todos los tipos de *daño orgánico inducido por HTA* están incluidos en el sistema SCORE (la enfermedad renal crónica y la vasculopatía establecida sí están incluidas) y otros tipos de daño orgánico (como el cardíaco, el vascular y el retiniano) se asocian con un pronóstico adverso que, si el daño es avanzado, podrían llevar a un RCV alto incluso en ausencia de factores de riesgo clásicos (Williams et al. 2018).
- b) La presencia de *daño orgánico inducido por HTA* es frecuente y en muchas ocasiones no es detectada (Cuspidi et al. 2002).
- c) Es frecuente que en un mismo paciente coexista un daño en múltiples órganos, lo que aumenta aún más su RCV (Roman et al. 1995; Cuspidi et al. 2008; Pontremoli et al. 1999).

Las Guías Europeas sobre manejo de la HTA (Williams et al. 2018; Mancia et al. 2023) establecen una clasificación de la HTA en tres fases (sin complicaciones, asintomática y establecida) según las cifras de PA, los factores de riesgo CV, el daño orgánico o las comorbilidades (figura disponible en

[https://journals.lww.com/jhypertension/fulltext/2023/12000/2023\\_esh\\_guidelines\\_for\\_the\\_management\\_of\\_arterial.2.aspx](https://journals.lww.com/jhypertension/fulltext/2023/12000/2023_esh_guidelines_for_the_management_of_arterial.2.aspx)). El daño orgánico asintomático y la ECV o renal establecidas incluyen las situaciones que se muestran en la tabla disponible en

[https://journals.lww.com/jhypertension/fulltext/2023/12000/2023\\_esh\\_guidelines\\_for\\_the\\_management\\_of\\_arterial.2.aspx](https://journals.lww.com/jhypertension/fulltext/2023/12000/2023_esh_guidelines_for_the_management_of_arterial.2.aspx).



## 2.2. ACTITUD TERAPÉUTICA SEGÚN NIVEL DE RIESGO

Aunque no existe un umbral de aplicación universal, la intensidad del tratamiento debe aumentar según aumente el riesgo. El efecto de las intervenciones en la probabilidad absoluta de sufrir un episodio CV aumenta a medida que aumenta el riesgo basal; es decir, el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para prevenir un evento CV disminuye a medida que aumenta el riesgo (Glasziou y Irwig 1995; Dorresteijn et al. 2011).

Sin embargo, en casos individuales ningún umbral más bajo del riesgo total de ECV impide el tratamiento de los factores de riesgo. Por el contrario, ningún umbral alto para el riesgo de ECV implica un tratamiento 'obligatorio'. En todas las categorías de riesgos de ECV, la decisión de iniciar intervenciones sigue siendo una cuestión de consideración individual y de toma de decisiones compartida entre médico y paciente.

En personas aparentemente sanas de cualquier edad se deben realizar siempre tres recomendaciones fundamentales: dejar de fumar, adoptar estilos de vida saludables y mantener una PAS inferior a 160 mmHg (Visseren et al. 2021).

Dependiendo del nivel de riesgo de ECV del individuo, la actitud terapéutica debería ser la siguiente:

- Riesgo bajo-moderado: generalmente no se debería recomendar un tratamiento farmacológico de factores de riesgo, a menos que uno o varios modificadores de riesgo lo aumenten y el beneficio del tratamiento se considere sustancial.
- Riesgo alto: se debe considerar el tratamiento de los factores de riesgo, tomando en cuenta los modificadores del riesgo, el riesgo de por vida, el beneficio del tratamiento y las preferencias del paciente. En personas mayores de 70 años hay que considerar también la fragilidad, las comorbilidades y la polifarmacia.
- Riesgo muy alto: se recomienda el tratamiento de los factores de riesgo de ECV.

Se indica que los objetivos deben ser alcanzados de forma escalonada, salvo en los casos de alto o muy alto riesgo en los que el tratamiento se debe intensificar desde el principio (Visseren et al. 2021).

### **3. TÉCNICAS DE IMAGEN ÚTILES EN LA REESTRATIFICACIÓN DEL RCV**

Los sistemas tradicionales de estratificación no son capaces de detectar adecuadamente el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares hasta en un 30% de los eventos, sugiriendo la necesidad de buscar parámetros subrogados que permitan una mejor identificación de dicho riesgo. De hecho, las guías señalan que existen determinados condicionantes que hay que tener en cuenta, ya que su presencia puede aumentar el RCV. Entre estos condicionantes se encuentran los resultados obtenidos en pruebas de imagen (Mach et al. 2020).

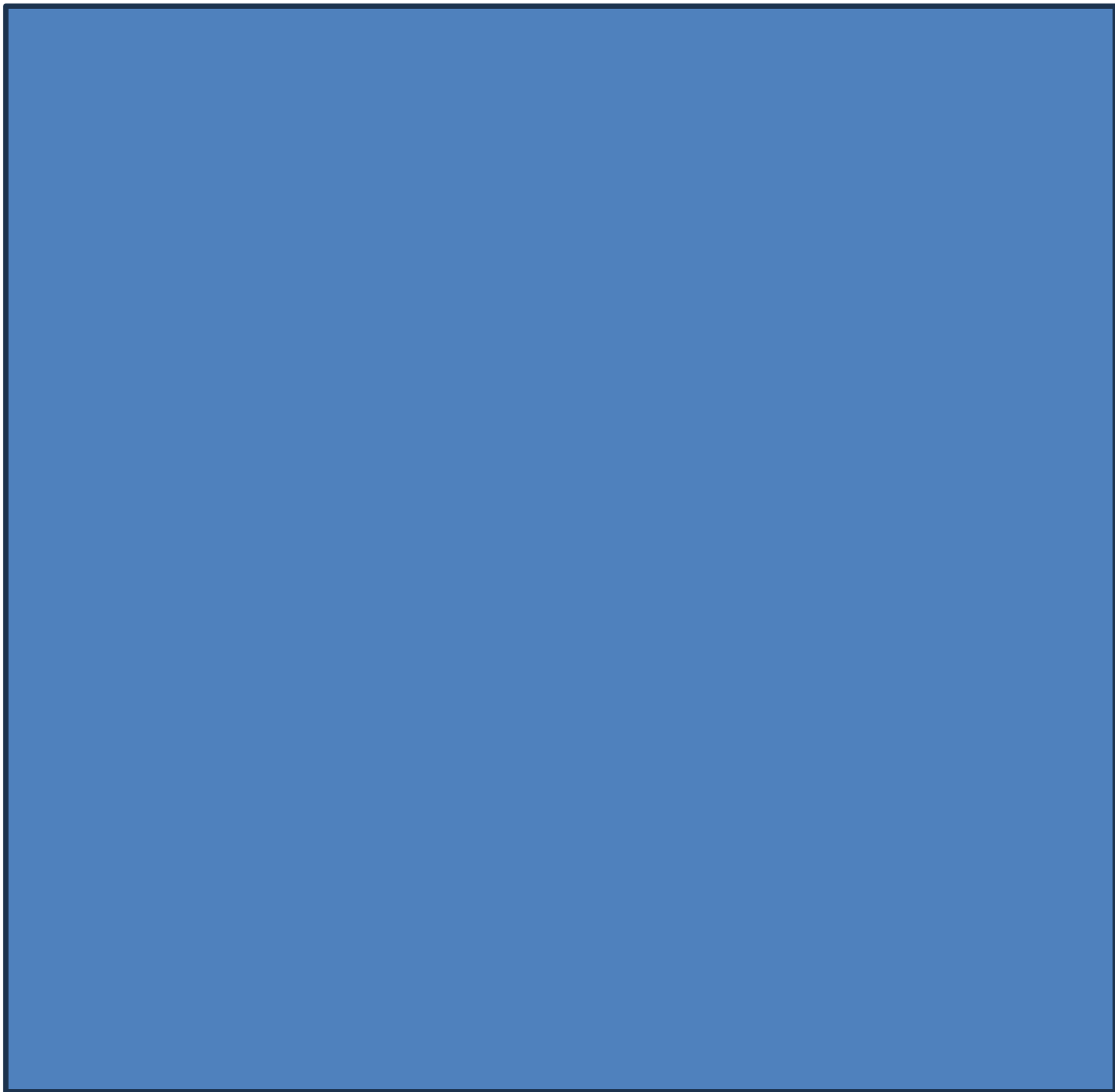
El RCV total será superior al indicado en las tablas SCORE en personas asintomáticas con marcadores anormales de daño vascular aterosclerótico subclínico. La reclasificación es valiosa en personas identificadas como de RCV moderado mediante el uso de marcadores como una puntuación CAC elevada, un índice tobillo-brazo disminuido, una velocidad de la onda del pulso aumentada, o la presencia de placas en la ecografía carotídea o femoral (Mach et al. 2020).

#### **3.1. ÍNDICE TOBILLO-BRAZO**

El índice tobillo-brazo (ITB), o ankle brachial index (ABI) en inglés, es el cociente entre la PAS obtenida en las extremidades inferiores (pedia o tibial posterior) y la PAS obtenida en la arteria humeral (no ipsilateral, sino la de mayor registro si lo hubiera) (González Fajardo 2017). Por tanto, el denominador es el mismo para el cálculo de los ITB de cada una de las dos extremidades.

Para la determinación del ITB se necesita un esfigmomanómetro convencional, aparato de Doppler manual de onda continua con sonda de 5-10 MHz. y una pequeña cantidad de gel conductor de ultrasonidos. Es necesario mantener la sonda en un ángulo de 45-60° respecto a la superficie de la piel y aplicar una presión moderada sobre la misma para evitar el colapso arterial.

La localización de los flujos arteriales se muestra en la figura disponible en <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/ankle-brachial-index/about/pac-20392934>.



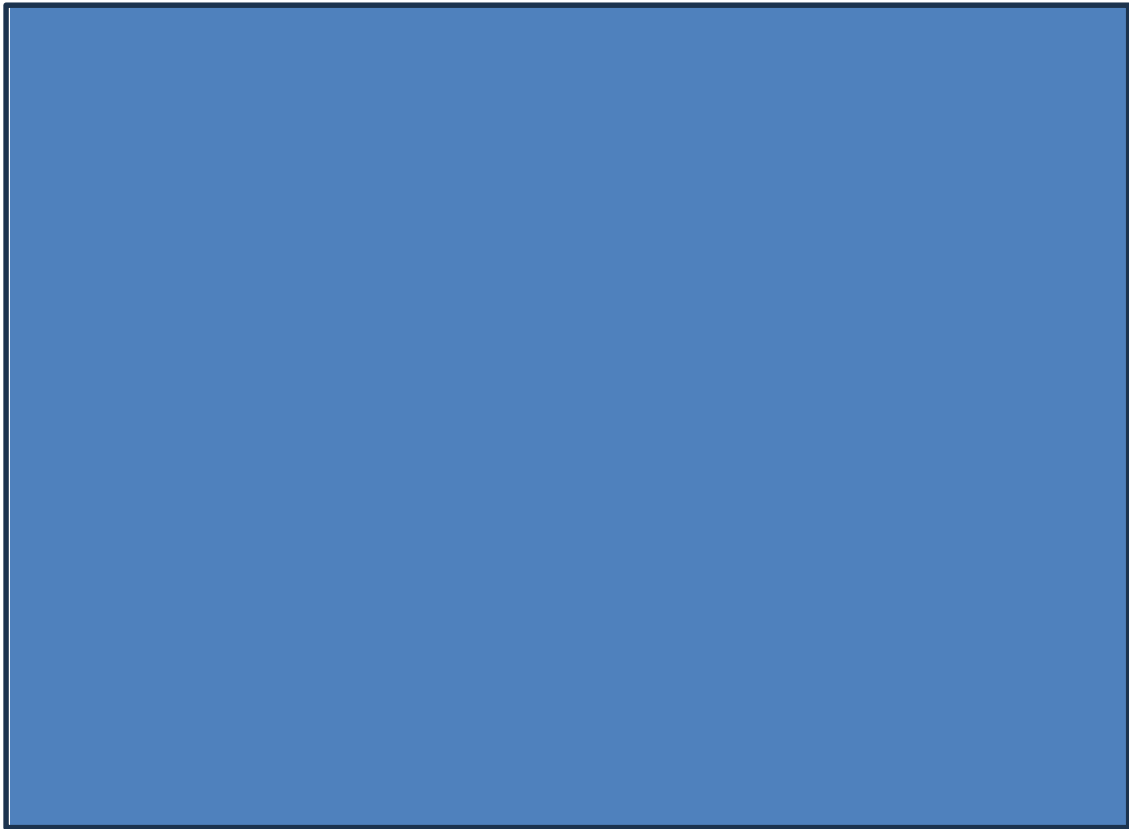
El ITB es una prueba no invasiva, rápida, reproducible y económica. Presenta una elevada sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad arterial periférica (EAP). En Atención Primaria es la prueba más eficiente y sencilla para su diagnóstico.

Comparado con la angiografía (que sigue siendo el estándar para el diagnóstico de la EAP), un ITB  $\leq 0,90$  tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100% para la detección de lesiones con estenosis superior al 50% en una o más arterias de una pierna (Guindo et al. 2009).

La determinación del ITB se expone en la figura disponible en <https://www.totallyfeet.net/foot-facts/foot-circulation/non-invasive-vascular-exam/>. Según su resultado, su interpretación es la siguiente (Khan, Farooqui, y Niazi 2008):

- ITB  $> 1,30$  : no compresible (sospecha de calcificación)
- ITB 0,91-1,30: normal o límite

- ITB 0,41-0,90: enfermedad arterial periférica leve-moderada
- ITB 0,00-0,40: enfermedad arterial periférica grave



La principal limitación del ITB para establecer el diagnóstico de EAP es que las arterias tibiales y peroneas calcificadas pueden no ser compresibles, especialmente en pacientes con diabetes, lo que resulta en valores de ITB erróneamente altos (Weitz et al 1996). En estas situaciones, ante registros de ITB superiores a 1,3, se recomienda la determinación del índice dedo del pie-brazo (IDB), ya que las arterias de los dedos son menos susceptibles de calcificación arterial, aunque es un método más sofisticado y complejo (manguito especial, fotopleetismógrafo) y, por lo tanto, menos asequible que el ITB. En caso de utilizar este índice, se considera criterio diagnóstico de EAP un IDB < 0,70 (Sahli et al. 2004).

ÍNDICE TOBILLO-BRAZO Y RIESGO CARDIOVASCULAR. Además de su empleo en el diagnóstico de la EAP, un ITB  $\leq 0,90$  es un marcador de aterosclerosis avanzada (Feringa et al. 2006) y extendida a otros territorios vasculares (Mohler III 2003). Múltiples estudios indican la utilidad de un ITB disminuido como predictor de futuras enfermedades cardiovasculares y mortalidad por todas las causas (Papamichael et al. 2000; Abbott et al. 2000; A. j. Lee et al. 2004).

En un metaanálisis de participantes individuales, el riesgo de mortalidad CV a 10 años asociado a un ITB bajo fue mayor (4,2 veces en los hombres y 3,5 veces en las mujeres) en comparación con un ITB normal. La adición del ITB a la puntuación de riesgo de Framingham reclasificó la categoría de riesgo en el 19% de los hombres y el 36% de las mujeres (Foukes et al 2008).

Un estudio comparó la utilidad de ITB frente a otros marcadores de riesgo en la mejora en la evaluación del RCV en individuos de riesgo intermedio (Yeboah et al. 2012). Los resultados mostraban que el ITB tenía un resultado modesto en la predicción de eventos coronarios, pero más significativo en la predicción de la enfermedad cardiovascular global (coronaria y cerebrovascular).

El poder predictivo de los cambios del ITB a lo largo del tiempo se ha investigado principalmente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Un estudio reciente (Dorans et al. 2021) indica que tanto los mayores descensos como los mayores aumentos en los cambios medios anuales del ITB ( $>0,04/\text{año}$ ) se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad. El seguimiento de los cambios en el ITB a lo largo del tiempo puede facilitar la estratificación del riesgo de mortalidad en individuos con ERC.

Las recientes Guías Europeas de Hipertensión (Mancia et al. 2023) mantienen la recomendación de realizar el ITB en todos los pacientes con síntomas o signos de EAP e incluyen un valor inferior a 0,90 en la lista de situaciones calificadas como daño orgánico causado por HTA.

### **3.2. MEDIDA DE LA RIGIDEZ ARTERIAL. VELOCIDAD DE ONDA DEL PULSO**

El aumento de la rigidez de las grandes arterias es el determinante fisiopatológico más importante del aumento de la PAS y la reducción de la PAD y, por tanto, de la hipertensión sistólica aislada y del aumento de la presión del pulso (PP) en ancianos (Laurent et al. 2006).

La rigidez arterial, que aumenta con la edad, se debe a cambios en la estructura anatómica de la pared vascular, normalmente menos elastina y más colágeno y tejido fibrótico.

La rigidez arterial, a través del aumento de la presión arterial central, influye directamente en la poscarga del ventrículo izquierdo y la perfusión coronaria. La presión elevada durante la sístole favorece la hipertrofia ventricular

izquierda, predispone a la insuficiencia ventricular izquierda y aumenta las demandas miocárdicas de oxígeno, mientras que valores absolutos o relativos más bajos de presión durante la diástole son un factor limitante potencial para la perfusión coronaria y por lo tanto predisponen a la isquemia, especialmente cuando, como en la hipertrofia ventricular izquierda, el tiempo de perfusión diastólica se acorta (O'Rourke y Frohlich 1999).

La PP braquial (diferencia entre la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica) constituye una medida indirecta de la rigidez arterial y se ha relacionado como un factor de riesgo independiente para cardiopatía isquémica (Franklin et al. 1999). Sin embargo, además de la rigidez arterial existen otros factores, como la frecuencia cardíaca (FC), la contractilidad cardíaca y la presión venosa, que pueden influir en el valor de la PP (Boutouyrie et al. 2002).

El aumento de la rigidez arterial relacionado con la edad se acelera con la hipertensión no controlada (Benetos et al. 2002) y datos recientes sugieren que el aumento de la rigidez arterial puede estar implicado en las fases tempranas de la hipertensión, y que el endurecimiento arterial precede a su desarrollo (Agbaje, Barker, y Tuomainen 2022). Además, cuando las arterias son más rígidas el efecto traumático de la presión pulsátil intraarterial es mayor y favorece la aterogénesis.

**RIGIDEZ ARTERIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR.** Diversos estudios han mostrado que la rigidez arterial representa un valioso predictor de eventos cardiovasculares y de mortalidad por todas las causas en hipertensos (Vlachopoulos, Aznaouridis, y Stefanadis 2010; Ben-Shlomo et al. 2014).

La rigidez arterial se puede evaluar de forma no invasiva mediante la medición de la **velocidad de la onda del pulso (VOP o PWV)**, un método simple y reproducible (Asmar et al. 1995). La distensión de la porción inicial de la aorta, que se produce en la sístole ventricular, se propaga rápidamente a lo largo de las paredes arteriales en forma de onda. Esta onda de distensión es el pulso arterial, que llega hasta las pequeñas arterias y es perceptible por palpación hasta las arterias de mediano calibre.

Los equipos de medición de la VOP permiten calcularla midiendo el tiempo de tránsito de la onda pulsátil entre dos puntos (generalmente carótida y femoral) y la distancia entre el transductor carotídeo y femoral (Castilla

Guerra y Mediavilla García 2017). El cálculo de la VOP se muestra en la figura disponible en <https://doi.org/10.4067/S0034-98872012000200002> (Espinoza et al. 2012).



La VOP carótido-femoral constituye el patrón de referencia para medir la rigidez aórtica en Europa (Laurent et al. 2006) y se dispone de valores de referencia para poblaciones europeas sanas y para pacientes con mayor RCV (The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration 2010).

Actualmente se considera normal una VOP hasta 10 m/sg. Por encima de ese valor resulta indicativa de rigidez arterial, lo que implica que el paciente puede ser reclasificado a un RCV superior al estimado previamente.

El valor aditivo de la VOP por encima de la valoración de los factores de riesgo tradicionales, incluidos el sistema SCORE y la puntuación de riesgo de Framingham, se ha cuantificado en varios estudios (Mattace-Raso et al. 2006; Sehestedt et al. 2012). Además, existe evidencia que una sustancial proporción de individuos con RCV moderado podrían ser reclasificados a un mayor o menor riesgo si se mide la rigidez arterial (Mitchell et al. 2010).

Debido a su relación con la edad, la VOP se considera un elemento principal en la evaluación del envejecimiento vascular, un concepto de gran interés y considerable investigación en la actualidad (Climie et al. 2023).

La VOP es mayor en la hipertensión enmascarada que en la normotensión, lo que significa que en los pacientes con una PA normal en consulta, el aumento de la VOP puede identificar a aquellos en los que se debe realizar una monitorización de la PA fuera de la consulta para detectar esta condición de mayor RCV (Gerhard et al. 2017; Vasan et al. 2022).

Todos los antihipertensivos reducen la rigidez arterial de forma pasiva, es decir, reduciendo la PA; se ha demostrado que esta reducción puede mantenerse a largo plazo (Ait-Oufella et al. 2010). Algunos estudios afirman que algunos fármacos pueden reducir la rigidez de forma más eficaz (Shahin, Khan, y Chetter 2012), pero las pruebas no son concluyentes, ya que la rigidez debe medirse a niveles de PA idénticos, lo cual es difícil.

Ningún ensayo clínico ha demostrado hasta ahora que la reducción de la rigidez arterial mediante tratamiento antihipertensivo induzca una reducción de los eventos CV. Sin embargo, un estudio reciente (Laurent et al. 2021) que comparó una estrategia de tratamiento basada en la VOP con la estrategia clásica basada en objetivos de PA, mostró que el aumento de la VOP relacionado con la edad se redujo significativamente en el primer grupo. Las mejoras de la VOP también se han asociado a un mejor pronóstico en pacientes con hipertensión resistente o en diálisis (Cardoso y Salles 2022).

### **3.3. SCORE DE CALCIO CORONARIO**

El calcio coronario constituye un signo precoz de aterosclerosis coronaria, que se puede detectar y cuantificar. Actualmente, la cuantificación del calcio presente en las placas de aterosclerosis coronaria (el denominado **score de calcio coronario** o **CAC**) se puede considerar como un test médico rutinario. Su bajo coste, rápida realización, el no necesitar el empleo de agentes de contraste intravenosos y la baja radiación a que es sometido el paciente, han propiciado su rápida popularización.

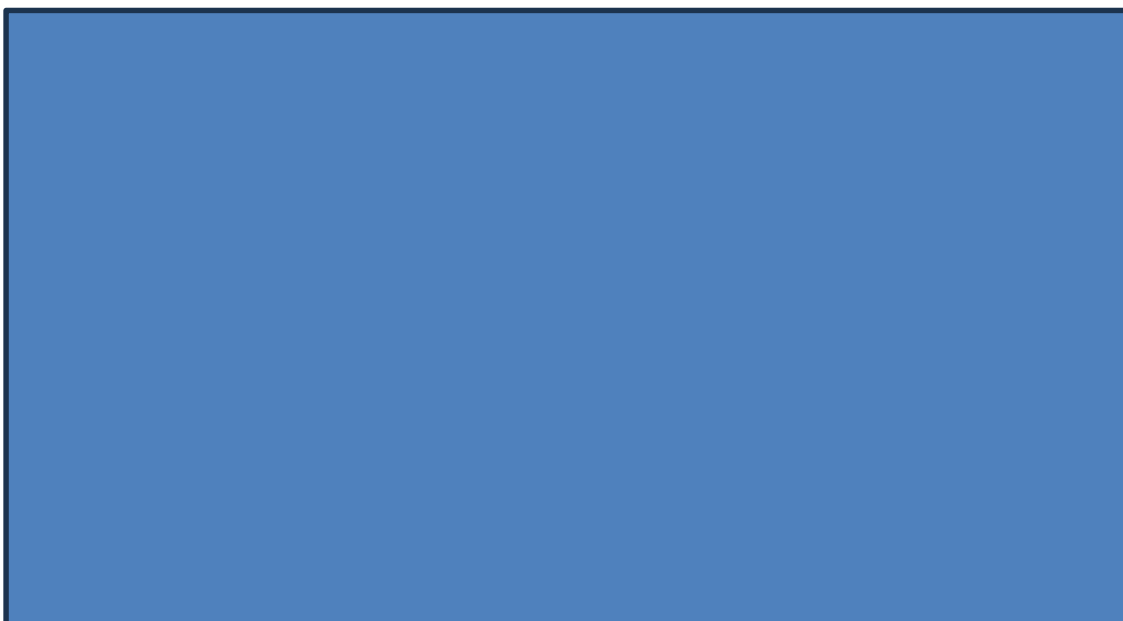
Los depósitos de calcio en las coronarias se observan como imágenes de color blanco brillante (figura 55).

El CAC se obtiene del producto entre el área de placa calcificada y la máxima densidad de calcio en la lesión, categorizada de 1-4 según las unidades Hounsfield. El valor obtenido se expresa en unidades Agatston (UA) (Lluberas 2019). El CAC total se obtiene de sumar cada score de cada placa calcificada de las arterias coronarias, obteniendo un valor desde 0 a infinito (Agatston et al. 1990).

Con fines pronósticos, se ha establecido una clasificación del CAC en cuatro categorías (Detrano et al. 2008):

- Score 0: ausencia de placas calcificadas
- 1-10 UA: placas calcificadas mínimas

- 11-100 UA: calcificación leve
- 101-300 UA: calcificación moderada
- > 300 UA: calcificación severa



SCORE DE CALCIO CORONARIO Y RIESGO CARDIOVASCULAR. El CAC nos sirve tanto para establecer el diagnóstico de aterosclerosis coronaria (ya que si hay calcio hay placa), como para estratificar el pronóstico cardiovascular (Escobar Cervantes y Pérez de Isla 2021). Además, el calcio arterial coronario aumenta en individuos con PA elevada, predice el riesgo de hipertensión de nueva aparición y de eventos CV en pacientes con y sin hipertensión (Valenti et al. 2015; Weinberg, Rubenfire, y Brook 2020).

El CAC nos advierte de la presencia y extensión de la aterosclerosis en el árbol coronario. Sin embargo, es una herramienta que no nos informa directamente acerca de la existencia, ni de la severidad de posibles estenosis coronarias (Escobar Cervantes y Pérez de Isla 2021). Tampoco detecta la presencia de placas no calcificadas.

Sin embargo, lo más destacable del CAC es su utilidad pronóstica, ya que si existe calcio en las arterias coronarias aumenta el RCV. Esto ha quedado reconocido en las últimas guías europeas de manejo de las hiperlipidemias de la Sociedad Europea de Cardiología, que utilizan este score para clasificar a los pacientes en distintos grupos de riesgo (Knuuti et al. 2020).

En un estudio (Yeboah et al. 2012) que comparó el CAC con otros marcadores de RCV (ITB, GIM, PCR de alta sensibilidad), se observó que era superior a ellos en la predicción del riesgo.

En pacientes hipertensos, el CAC tiene utilidad para calibrar mejor quién puede beneficiarse del inicio precoz de la medicación antihipertensiva (Saydam 2021; Maniar, Blumenthal, y Alfaddagh 2022).

Las Guías Europeas para el Manejo las Dislipemias (Mach et al. 2020) incluyen el uso del CAC con una recomendación IIb (nivel de evidencia B) como modificador del riesgo en individuos asintomáticos con riesgo bajo o intermedio que sean candidatos a la terapia con estatinas. Un CAC > 100 puede reclasificarlos a una categoría de mayor riesgo y hacer que la terapia con estatinas a largo plazo sea rentable (Hong et al. 2017).

El uso del CAC no está justificado para determinar el daño vascular aterosclerótico en individuos de bajo riesgo que no sean candidatos al uso de estatinas, debido al bajo rendimiento pronóstico, los costos asociados y los riesgos de radiación, particularmente entre las mujeres de bajo riesgo (Kavousi et al. 2016).

Hay que tener en cuenta que la puntuación del CAC aumenta después del tratamiento con estatinas, lo que puede llevar a una interpretación errónea de los resultados en estos pacientes.

El efecto del tratamiento antihipertensivo sobre este marcador es todavía desconocido.

### **3.4. ECOGRAFÍA VASCULAR**

La ecografía vascular es una herramienta de primera línea en la valoración de la enfermedad carotídea: detección de placas ateromatosas, análisis de placas vulnerables y grado de estenosis u obstrucción vascular.

Utilizaremos una sonda lineal de banda ancha de 7-10 MHz adecuada para la exploración vascular y empleando el modo B (2D). Habitualmente una profundidad estándar de 4 cm es suficiente para el estudio.

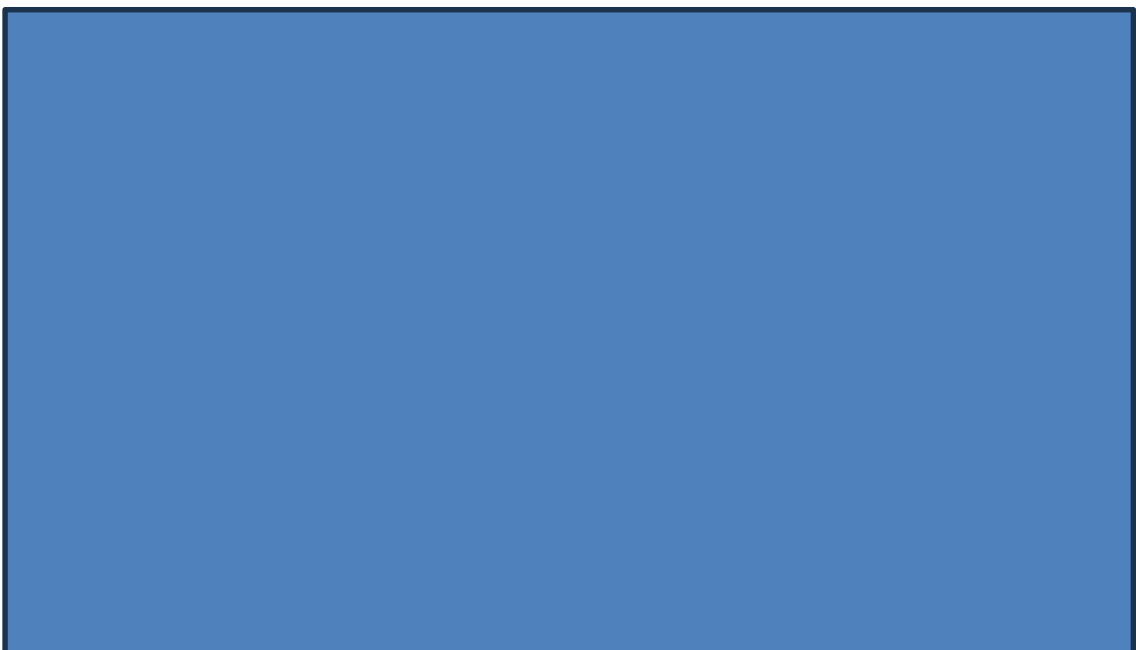
Diversos estudios han mostrado que el examen ecográfico de las arterias carótidas con medición del grosor de la íntima media y/o la presencia de placas pueden predecir la aparición de infarto de miocardio, independientemente de los factores de riesgo tradicionales (Sehestedt et al. 2010; Nambi et al. 2010). Por ello, se ha propuesto su utilidad en la reclasificación de individuos con RCV intermedio (Escobar Cervantes y Pérez de Isla 2021).

Los segmentos a explorar en el examen ecográfico de la arteria carótida se muestran en la figura disponible en <https://123sonography.com>.



### **3.4.1. Grosor íntima-media**

El grosor íntima-media (GIM), o intima-media thickness (IMT) en inglés, se define como la distancia existente entre las interfases luz vascular-íntima y media-adventicia. De forma normal, existe un delgado espacio hipoecogénico localizado entre ambas interfases correspondiente al espesor de las capas íntima y media arteriales (figura disponible en <https://www.facebook.com/ABCvascular/photos/a.112299149460981/574251846599040/?type=3>).



El sector carotídeo que estadísticamente proporciona los mejores resultados para la medición del GIM es la pared posterior del segmento más distal de la carótida común (aproximadamente 1 cm proximal al bulbo). Esta región presenta características que posibilitan un registro ecográfico adecuado y reproducible (por ejemplo, dimensiones apropiadas, fácil visualización de manera horizontal).

Se recomienda realizar el registro en la pared posterior y no en la anterior, que habitualmente no presenta una definición adecuada para la medición precisa del GIM (Ramírez, López, y Villalobos 2013). Se debe cuantificar el GIM en una región de al menos 1 cm de longitud (ver figura 1).

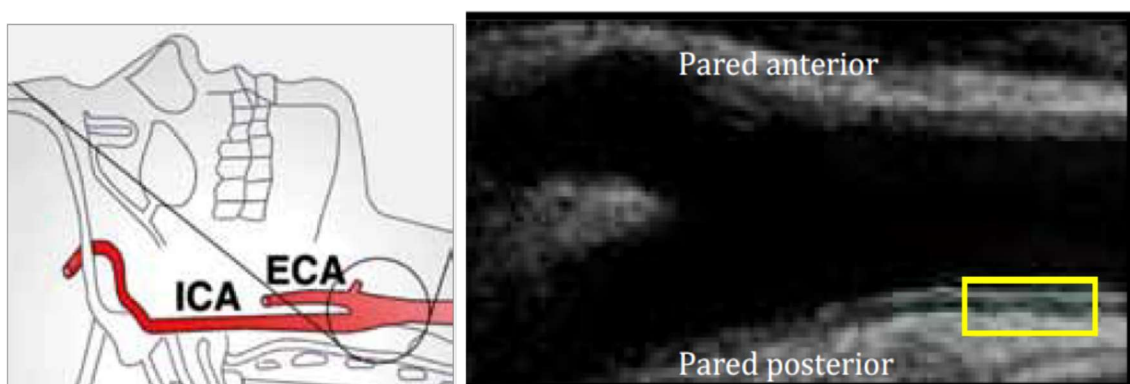


Figura 1. Sector carotídeo recomendado para la medición del GIM.  
Publicación propia ISBN:978-84-616-3705-8

Si bien el GIM puede medirse en otros sectores, como la carótida interna y el bulbo, la medición en ellos presenta limitaciones respecto a la realizada en la carótida común. Al respecto, la reproducibilidad del GIM es mayor en la carótida común. Además, cabe señalar que considerar el GIM de regiones adicionales a la carótida común no ha mostrado hasta el momento aumentar la capacidad del mismo para predecir el RCV (Simon et al. 2002).

Se recomienda la utilización de un software que permita el cálculo automático del GIM, siendo importante que posibilite editar y corregir puntos en los que la medición no ha sido buena. La medida automatizada (figura 2) aumenta la reproducibilidad y la precisión (hasta cuatro veces superior al sistema de medición manual), a la vez que permite una lectura independiente del examinador; por tanto, se recomienda frente a la medición manual punto-a-punto (Ramírez, López, y Villalobos 2013).

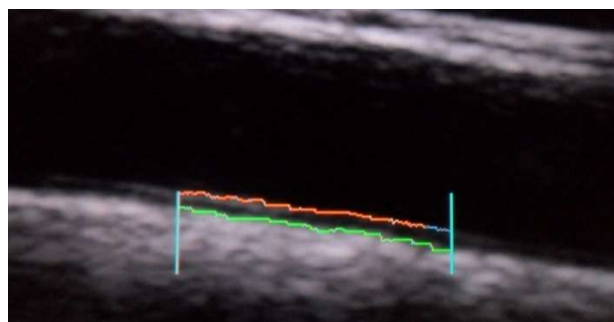


Figura 2. Medición automatizada del GIM.  
Publicación propia. ISBN:978-84-616-3705-8

Es preciso diferenciar entre:

- GIM MEDIO del paciente, que será el promedio de las determinaciones (GIM medios de cada segmento evaluado) realizadas en ambas carótidas.
- GIM MÁXIMO del paciente, que corresponderá al promedio de los valores del GIM máximo de todos los segmentos evaluados.

Se recomienda usar el valor medio de las seis determinaciones (tres en cada arteria carótida) ya que mejora la concordancia y la reproducibilidad de las mediciones (Martinez et al. 2015).

Se han realizado estudios poblacionales en individuos sanos para poder definir el punto de corte del GIM y establecer cuál es el valor normal y el patológico (Junyent et al. 2005). Se considera como GIM patológico aquel valor superior al percentil 75 para la edad y sexo, siendo la edad el principal factor que condiciona la progresión del GIM.

Se considera al GIM aumentado como el equivalente ecográfico de la estría grasa, y un paso previo a la formación de una placa de ateroma (figura 3). Algunos autores lo consideran como un marcador inicial de la aterosclerosis (Libby, Ridker, y Hansson 2011).

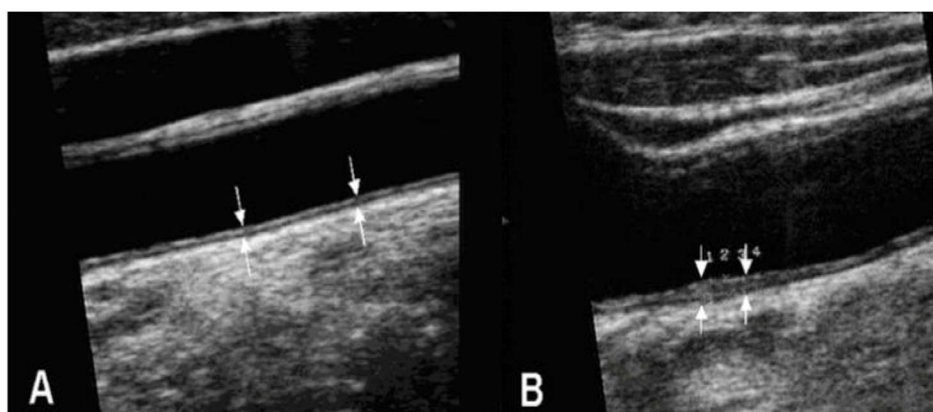


Figura 3. A: GIM normal: B: GIM patológico.  
Publicación propia ISBN:978-84-616-3705-8

Dependiendo de la zona de la arteria carótida en la que se haya medido, se considera que el valor del GIM en las bifurcaciones carotídeas refleja principalmente aterosclerosis, mientras que el valor del GIM a nivel carótida común refleja fundamentalmente hipertrofia vascular (Narkiewicz y Redon 2013).

**GROSOR ÍNTIMA-MEDIA Y RIESGO CARDIOVASCULAR.** La medición del GIM ha demostrado que predice futuros eventos cardiovasculares independientemente de los factores de riesgo tradicionales en adultos (O'Leary et al. 1999; Meyer et al. 2006; Polak et al. 2011).

Algunos estudios han relacionado específicamente el aumento del GIM con riesgo más elevado de cardiopatía coronaria (Chambless et al. 1997; Iglesias del Sol et al. 2002), mientras otros lo relacionan con el desarrollo de enfermedad cerebrovascular (Chambless et al. 2000; Hollander et al. 2002). En los últimos años, los resultados de varios trabajos han propiciado que el uso del GIM se haya dejado de recomendar en las guías clínicas para la estratificación del riesgo (Lorenz et al. 2010; Den Ruijter et al. 2012).

Varios estudios han demostrado los efectos de la terapia con estatinas en la reducción de la progresión del GIM carotídeo (Crouse et al. 2007; Koga et al. 2018; Lind 2020). Otras publicaciones incluso han mostrado una reducción del grosor del GIM con el tratamiento hipolipemiante (Y. Huang et al. 2013). Se debate en la actualidad el valor pronóstico de los cambios del GIM inducidos por el tratamiento. En un metanálisis reciente (Willeit et al. 2020) con datos de más de 100.000 pacientes, la progresión del GIM (seguimiento medio de 3,7 años) se redujo mediante una combinación de tratamientos antihipertensivos, hipolipemiantes y antidiabéticos, así como por intervenciones dietéticas y de otro tipo. En concreto, una progresión del GIM carotídeo más lenta de 10  $\mu\text{m}/\text{año}$  se tradujo en una reducción significativa del 9% del riesgo de eventos CV. Sin embargo, analizados por separado en relación con el tratamiento antihipertensivo, con la reducción de lípidos y con el tratamiento antidiabético, los cambios del GIM no mostraron una relación significativa con los eventos CV.

### 3.4.2. Placa aterosclerosa

El Mannheim CIMT Consensus Report (Touboul et al. 2012) estableció los criterios ecográficos diagnósticos de una placa aterosclerosa carotídea, que han sido considerados en diferentes estudios y guías clínicas; son los siguientes (figura 4):

- Engrosamiento focal mayor de 1,5 mm.
- Engrosamiento focal mayor del 50% del GIM circundante.
- Protusión en la luz vascular mayor de 0,5 mm.

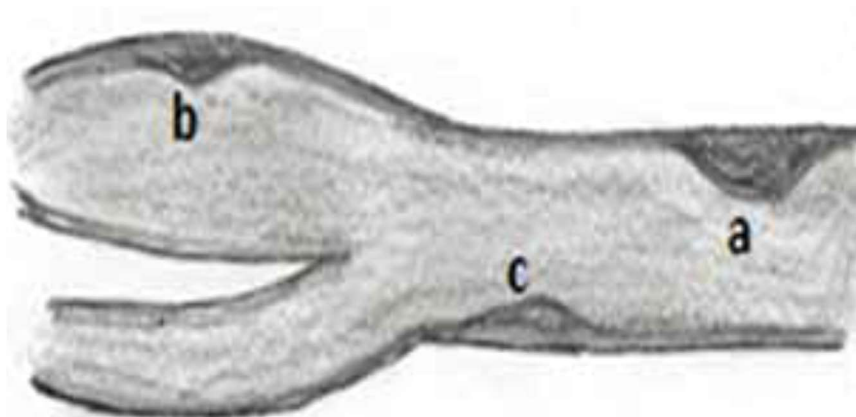
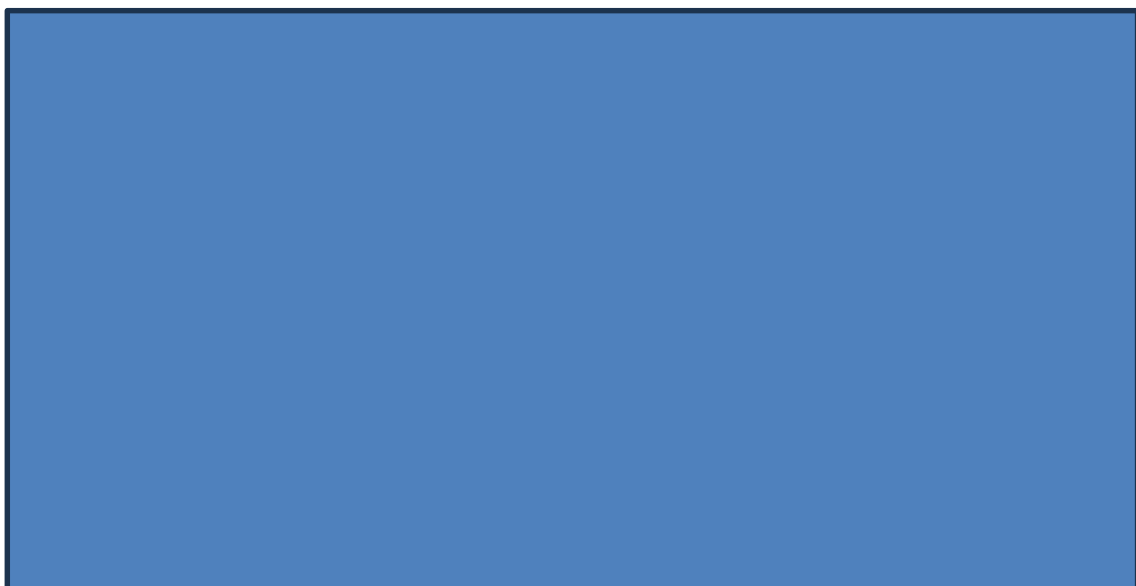


Figura 4. Criterios diagnósticos de placa aterosclerosa carotídea.  
Publicación propia ISBN:978-84-616-3705-8

Aunque los tres criterios de Mannheim son mayoritariamente aceptados, muchos estudios se limitan a utilizar los referidos al engrosamiento focal: superior a 1,5 mm y mayor del 50% del GIM circundante (figuras disponibles en <https://123sonography.com> y [www.abcvascular.com](http://www.abcvascular.com)).



Las placas generalmente se forman en regiones donde las fuerzas hemodinámicas locales, como la tensión de tracción (fuerza de deformación del vaso hacia afuera) y la tensión de fricción (paralela a la luz del vaso) son más elevadas. Por ello, la mayoría de las placas carotídeas aparecen en la bifurcación (bulbo) y en las zonas proximales de arteria carótida interna y externa (figura disponible en <https://123sonography.com>).



Las grandes áreas de ateroma se observan con frecuencia en el origen de la arteria carótida interna. Si se produce una oclusión crónica, la arteria puede aparecer mucho más pequeña porque la luz se contrae con el tiempo (Thrush, Hartshorne, y Thrush 2010).

La ecografía permite valorar la composición de las placas y su susceptibilidad para romperse, trombosarse y embolizar (inestabilidad o vulnerabilidad de la placa). De esta forma, se consideran indicadores ecográficos de inestabilidad o vulnerabilidad los siguientes (figura 5):

- a) Hipoecogenicidad o ecoluscencia. Se relaciona con mayor cantidad de lípidos o hemorragia intraplaca.
- b) Heterogenicidad
- c) Ulceración
- d) Borde irregular

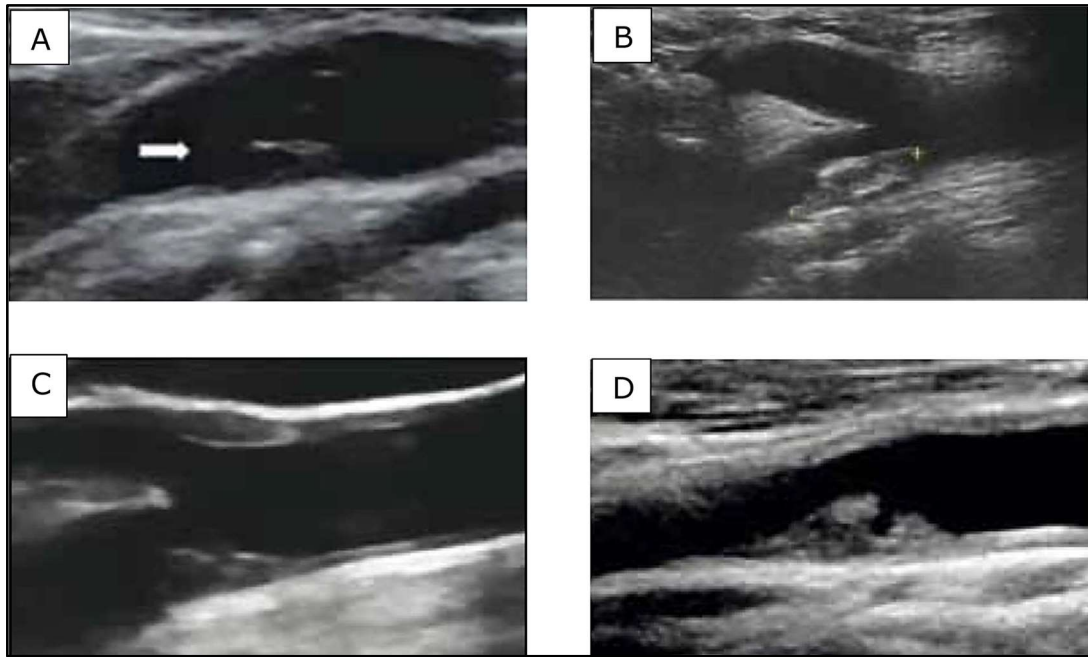
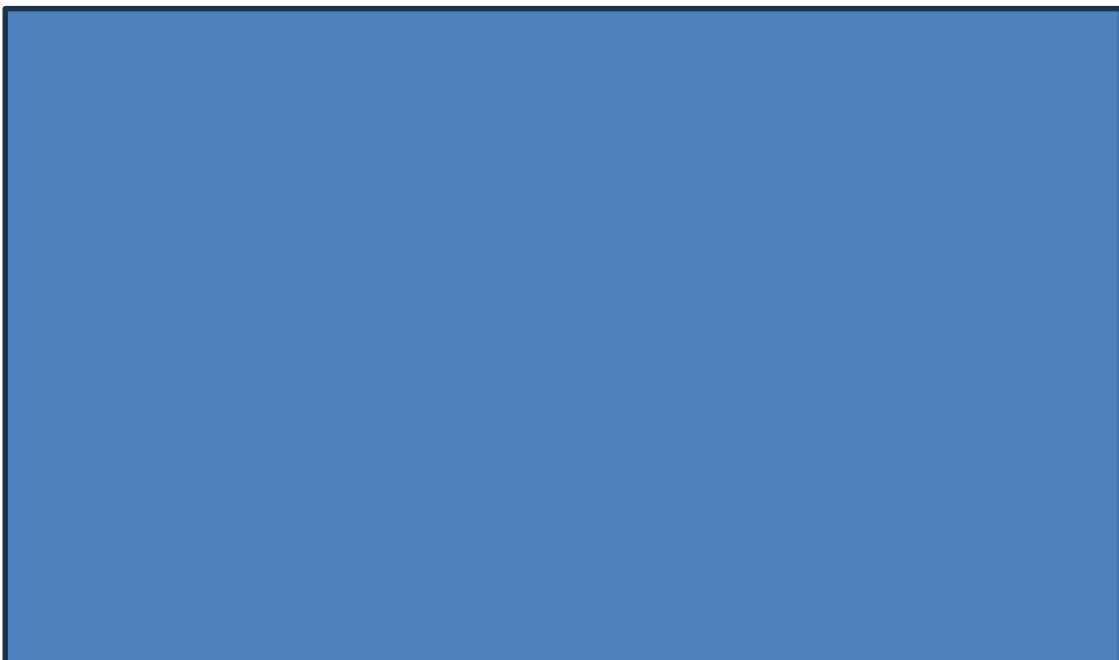


Figura 5. Signos ecográficos de vulnerabilidad de la placa. A: hipoecogenicidad. B: heteroeecogenicidad. C y D: ulceración o borde irregular.  
Publicación propia ISBN:978-84-616-3705-8

De acuerdo a su composición, las placas se pueden clasificar en cuatro tipos (figura disponible en [http://dx.doi.org/10.1016/S1078-5884\(96\)80139-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1078-5884(96)80139-0)), siguiendo la clasificación de Gray-Weale (Gray-Weale et al. 1988):

- Tipo 1: ecolúcida
- Tipo 2: predominantemente ecolúcida
- Tipo 3: predominantemente ecogénica
- Tipo 4: ecogénica



Es difícil estimar el grado de estenosis que produce una placa a partir de una imagen en modo B, sobre todo cuando la cantidad de ateroma es significativa. Con la ecografía Doppler podemos calcular el grado de estenosis producida por una placa ateromatosa. Para ello, nos basamos en un principio físico que contempla que, en condiciones de igual flujo, si se disminuye el área de luz vascular la velocidad del fluido aumenta. Así, la velocidad del flujo se utiliza para evaluar el grado de estenosis arterial (Ramírez, López, y Gutiérrez 2021).

Los criterios de velocidad se usan para clasificar el grado de estenosis cuando se produce una reducción del diámetro superior al 50% (Thrush, Hartshorne, y Thrush 2010).

La velocidad sistólica máxima (VSM) en arteria carótida interna (ACI) es el parámetro que sirve de referencia (Grant et al. 2003) y el que se utiliza en la mayoría de los estudios.

Considerando la VSM en la arteria carótida interna, podemos diferenciar cuatro situaciones:

- Una VSM inferior a 125 cm/s corresponde a una situación normal (sin placa) o una estenosis inferior al 50% (figura 6).

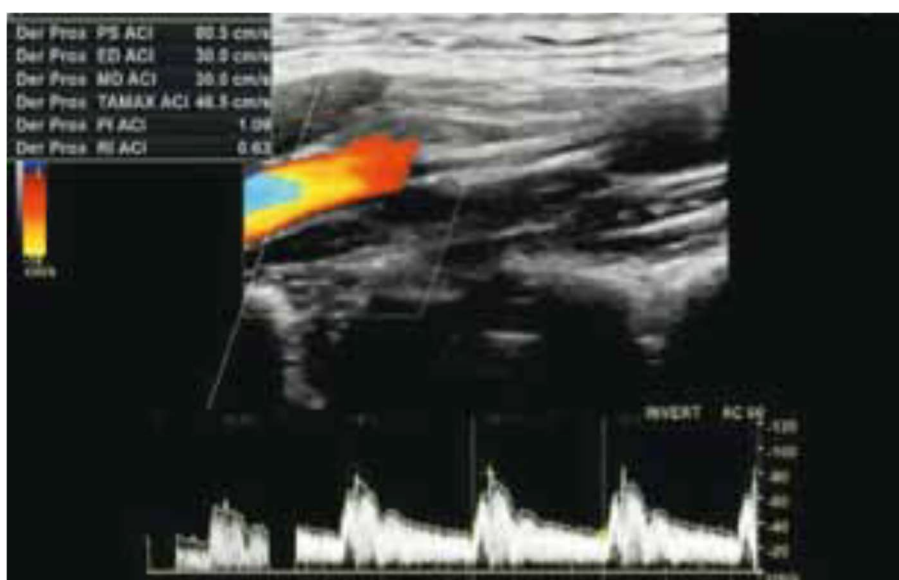


Figura 6. VSM inferior a 125 cm/s.  
Publicación propia ISBN:978-84-616-3705-8

- Una VSM entre 125-230 cm/s implica una estenosis del 50-69% (figura 7).

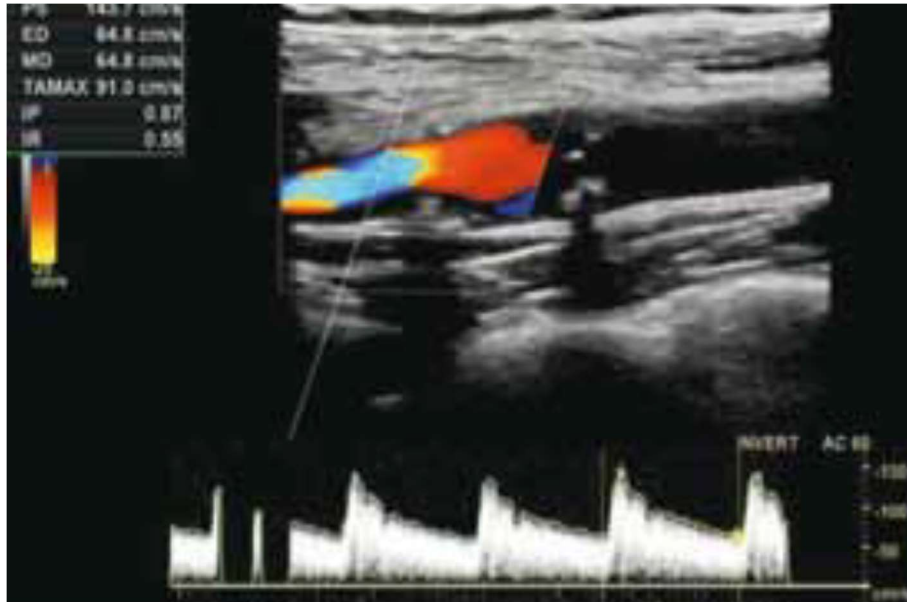


Figura 7. VSM entre 125-230 cm/s.  
Publicación propia ISBN:978-84-616-3705-8

- Una VSM superior a 230 cm/s implica estenosis igual o mayor del 70% (figura 8).



Figura 8. VSM superior a 230 cm/s.  
Publicación propia ISBN:978-84-616-3705-8

- En caso de oclusión casi total (estenosis crítica) la velocidad resulta prácticamente indetectable (figura 9).

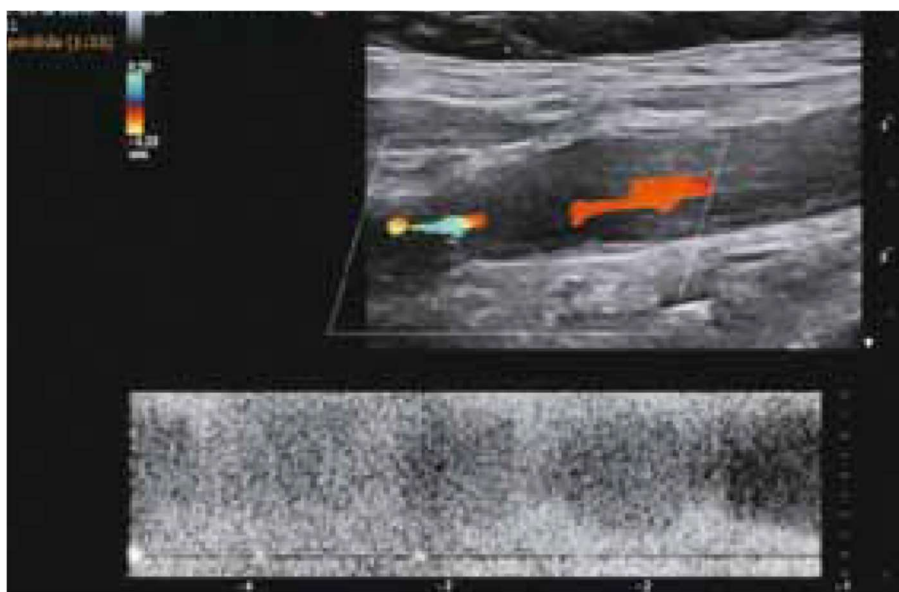


Figura 9. VSM indetectable.  
Publicación propia ISBN:978-84-616-3705-8

PLACA CAROTÍDEA Y RIESGO CARDIOVASCULAR. Los datos extraídos de los estudios ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) y MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) han evidenciado que la detección de placas carotídeas mejora la reclasificación del RCV de los pacientes (Nambi et al. 2010; Polak et al. 2013). Esta reclasificación puede llegar a ser de un 7-10% en población de edad media.

Diversos estudios han mostrado que la detección de placa carotídea posee una mayor capacidad de predecir eventos CV que el aumento del GIM (Inaba, Chen, y Bergmann 2012; Sillesen et al. 2018).

Los resultados del estudio BioImage (A Clinical Study of Burden of Atherosclerotic Disease in an At-Risk Population) objetivó que la medición de la carga de placa carotídea por ultrasonidos mejoraba la predicción de riesgo y la reclasificación en comparación con los factores de riesgo cardiovascular (Baber et al. 2015). Así, a mayor carga de placa aterosclerótica, mayor riesgo de presentar un evento CV.

Un estudio reciente (Jarauta et al. 2020) ha comparado la ecografía 2D y 3D en la identificación de placas carotídeas y femorales, llegando a la conclusión que la ecografía 3D no ha demostrado ser superior a la ecografía 2D en este

aspecto. Por ello, consideran que la ecografía 2D sigue siendo un método eficaz para detectar la aterosclerosis avanzada y predecir la ECV.

La evaluación de la carga de placa carotídea con ecografía ha demostrado ser comparable al CAC en la predicción de eventos CV (Baber et al. 2015).

Las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular (Visseren et al. 2021) incluyen dentro del grupo de muy alto RCV a los pacientes que presentan una "placa significativa", considerando como tal a la que produce una estenosis superior al 50% del flujo arterial.

La Sociedad Americana de Ecocardiografía (Johri et al. 2020) ha relacionado la presencia y altura de las placas evaluadas por ecografía (2D,3D) con la estratificación del RCV. Así, distingue 4 grados:

- Grado 0: no placa carotídea --- paciente de bajo riesgo
- Grado I: altura < 1,5 mm --- paciente de riesgo bajo
- Grado II: altura  $\geq$  1,5 mm --- paciente de riesgo intermedio
- Grado III: altura  $\geq$  2,5 mm --- paciente de riesgo elevado

Este sistema de clasificación no refleja el grado de oclusión de los vasos, sino que intenta estandarizar el tamaño de una placa individual.

Además del tamaño, se debe valorar la presencia de parámetros modificadores de lesión de la placa y vulnerabilidad del paciente (neovascularización, ecolucencia) (Escobar Cervantes y Pérez de Isla 2021).

De esta forma, la ecogenicidad de la placa se puede utilizar como un factor predictivo de la evolución y el riesgo de síntomas cerebrovasculares, de modo que las placas ecolúcidas se asocian a un riesgo mayor de ictus, con independencia del grado de estenosis (González-Fajardo et al. 2004).

Las recientes Guías Europeas de HTA (Mancia et al. 2023) también consideran el hallazgo de placa ateromatosa significativa como ECV establecida y, por tanto, como muy alto RCV (independientemente del grado de hipertensión). Asimismo, la presencia de placa carotídea aumenta el RCV en todos los pacientes, independientemente de su nivel de riesgo previo.

Las actuales Guías Europeas para el Manejo las Dislipemias (Mach et al. 2020) indican que se debe considerar la realización de la ecografía para la determinación de la carga de placa arterial carotídea, como un modificador del RCV en sujetos con riesgo bajo o moderado (recomendación IIa, nivel de evidencia B).

## **II. JUSTIFICACIÓN**

Es lógico pensar que la Atención Primaria constituye el ámbito más adecuado para realizar estudios dirigidos a valorar el RCV de los individuos, ya que resultan más representativos de la población, y se evitan sesgos en la selección de los pacientes que son más frecuentes cuando se realizan en el ámbito hospitalario. Pese a ello, una gran proporción de estos estudios se vienen realizando en población hospitalaria.

Es probable que determinar marcadores de daño orgánico vascular mediante técnicas sencillas, incruentas, reproducibles y de fácil utilización por el médico de familia, puedan mejorar el diagnóstico de los pacientes hipertensos y estimar con más fiabilidad su RCV.

El estudio intenta responder a las siguientes cuestiones:

- ¿Están los pacientes hipertensos de nuestro ámbito bien clasificados en cuanto al RCV?
- ¿Los métodos de valoración utilizados son suficientemente válidos para identificar a los pacientes de alto riesgo?
- ¿Se podrían identificar mejor la carga aterosclerótica subclínica de estos pacientes utilizando instrumentos como el Doppler vascular o la ecografía carotídea?
- ¿Qué relación puede existir entre el ITB y la arteriosclerosis carotídea con los niveles de apolipoproteína B48 y variantes de genotipos de apolipoproteína E y gen LIPC?

### **III. OBJETIVOS**

- **Objetivo principal:**

Estimar la prevalencia de carga arteriosclerótica subclínica en pacientes hipertensos sin ECV diagnosticada seguidos en Atención Primaria.

- **Objetivos secundarios:**

Reclasificar el RCV de los pacientes.

Analizar los factores relacionados con la presencia de carga arteriosclerosa subclínica en la población objeto del estudio.

Analizar la posible asociación entre determinados polimorfismos de Apo E y genotipos de LIPC con la existencia de carga arteriosclerosa subclínica.

## **IV. METODOLOGÍA**

## 1. DISEÑO

El estudio TOBRAGIM (*tobillo, brazo, grosor íntima-media*) es un estudio observacional de tipo descriptivo y transversal, con una segunda fase analítica, realizado en Atención Primaria.

## 2. EMPLAZAMIENTO

Se realizó en el Centro de Salud Puerta Blanca de Málaga, que pertenece al Distrito Sanitario Málaga-Guadalhorce, y atiende a una población, predominantemente urbana, de unos 25.000 habitantes. En el centro trabajan 14 médicos de familia, 4 pediatras y 14 enfermeros.

## 3. POBLACIÓN Y MUESTRA

La muestra consistió en 140 pacientes consecutivos que acudieron a la consulta de riesgo vascular del centro de salud y que cumplían los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado, entre septiembre de 2016 y febrero de 2018.

Los **criterios de inclusión** fueron:

- Hipertensos de ambos sexos con RCV moderado o alto (SCORE entre 1% y 10%) que acudían de forma consecutiva a la consulta de riesgo vascular del centro de salud.
- Firma del consentimiento informado.

Los **criterios de exclusión** fueron:

- Pacientes diagnosticados previamente de enfermedad cerebrovascular (ictus isquémico, hemorragia cerebral, accidente isquémico transitorio), cardiopatía (infarto de miocardio, angina, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca) o enfermedad arterial periférica sintomática (claudicación intermitente vascular cirugía de revascularización previa).
- Diabetes mellitus.
- Hiperlipemia primaria
- Enfermedad renal crónica grave (FG estimado < 30 ml/min)
- Hipertensión secundaria

Todos los pacientes seleccionados que cumplían los criterios de inclusión, aceptaron participar en el estudio. No se produjeron abandonos durante la fase de recogida de la información.

## 4. VARIABLES

### 4.1. VARIABLE DEPENDIENTE

Los pacientes se clasificaron según la presencia o ausencia de **carga aterosclerótica (carga ATC) subclínica**, definida por la existencia de cualquiera de los siguientes:

- a) Grosor íntima-media (GIM) medio del paciente superior al 75% del percentil correspondiente a la misma edad y sexo en población española (Jarauta et al. 2010).
- b) Índice tobillo-brazo (ITB) igual o inferior a 0,90 (Junyent Priu et al. 2010).
- c) Presencia de placa carotídea. Se considero como tal un GIM localizado superior a 1,5 mm o un engrosamiento superior al 50% del valor del GIM circundante (Junyent Priu et al. 2010; Touboul et al. 2012).

La carga ATC subclínica se consideró como variable cualitativa dicotómica. En el análisis, la placa carotídea también se evaluó como variable dependiente.

**ÍNDICE TOBILLO-BRAZO.** El ITB se determinó utilizando un Doppler portátil Huntleigh con sonda de 8 MHz y esfigomanómetro calibrado. Se coloca al paciente en decúbito supino y relajado, con brazos y pies apoyados en la superficie de la camilla. El manguito del esfigomanómetro se coloca y se insufla sucesivamente en cada brazo con su borde inferior 2-3 cm por encima de la flexura del codo. Se determina la PAS, tomando como referencia el brazo con el valor mayor (brazo control). De la misma forma se realiza la determinación de la PAS en la zona de los maléolos de ambas extremidades inferiores (colocando el manguito por encima de los mismos) y determinando la PAS en región pedia y tibial posterior. Se toma como referencia de cada extremidad, la PAS más elevada de dicha extremidad. El ITB se calcula dividiendo la PAS más elevada de cada extremidad entre la PAS del brazo control. Así se obtienen dos valores (uno por cada pierna). El ITB del paciente es el valor más bajo de ambos.

**ECOGRAFÍA CAROTÍDEA.** La ecografía carotídea se realizó con un ecógrafo SonoSite NanoMaxx en modo B con una sonda lineal de banda ancha de 10-5 MHz. El paciente se coloca en decúbito supino y se exploran ambas carótidas en proyecciones diferentes (anterior, lateral y posterior) para buscar placas en la carótida común, el bulbo carotídeo y las carótidas interna

y externa. El valor medio del GIM fue obtenido en el segmento distal de la carótida común (1 cm antes de la bifurcación), utilizando un programa informático automático SonoSite SonoCalc IMT software, SonoSite Inc., Bothell, WA, EE.UU.) como el valor medio del grosor medido en cada uno de los 6 segmentos (desde 3 ángulos diferentes en ambos lados).

Todos los estudios de ultrasonografía carotídea fueron realizados por el mismo explorador.

## **4.2. VARIABLES INDEPENDIENTES**

Las variables independientes o de estudio son aquellas que pueden producir modificaciones en las variables resultados. De acuerdo a sus características, las podemos clasificar en seis grupos: sociodemográficas, de comorbilidades, tratamiento, exploración, datos de laboratorio y características genéticas.

### **4.2.1. Variables sociodemográficas**

#### **4.2.1.1. Edad**

Se definió como el número de años que tiene el paciente en el momento de la incorporación al estudio. Escala de medida: cuantitativa discreta.

Unidad de medida: años.

#### **4.2.1.2. Sexo**

Cualitativa dicotómica: hombre, mujer.

### **4.2.2. Variables de comorbilidades**

#### **4.2.2.1. Hábito tabáquico**

Se definió como la relación con el tabaco a lo largo de la vida. De acuerdo con la OMS se distinguen tres categorías: no fumador, exfumador y fumador. Se consideró fumador a todo aquel que fuma a diario un cigarrillo o más, y a los fumadores esporádicos. Se consideró exfumador a la persona que había dejado de fumar hacía más de 6 meses. No fumador es el que nunca ha consumido tabaco («WHO Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Smoking 2000-2025 - Second Edition», s. f.).

Cualitativa nominal

#### **4.2.2.2. Sedentarismo**

Se definió como no caminar o caminar a paso moderado menos de 150 minutos a la semana (incluyendo actividades laborales o recreativas). Cualitativa dicotómica.

#### **4.2.2.3. Tiempo de evolución de la hipertensión**

Se definió como el número de años transcurridos desde el diagnóstico de la HTA. Escala de medida: cuantitativa discreta.

Unidad de medida: años.

#### **4.2.2.4. Dislipemia en tratamiento farmacológico**

Se consideró que existía cuando el paciente tenía registrado tratamiento hipolipemiante actual, independientemente de los niveles lipídicos registrados.

Cualitativa dicotómica.

#### **4.2.2.5. Prediabetes**

Se definió como la presencia del diagnóstico de prediabetes en la lista de problemas de la historia de salud digital o la existencia en la analítica de una glucemia basal en ayunas entre 100 mg/dl y 125 mg/dl o una hemoglobina glicosilada entre 5,7% y 6,4% (ElSayed et al. 2022).

Cualitativa dicotómica.

#### **4.2.2.6. Síndrome metabólico**

Se definió como la presencia de tres o más de los siguientes factores (criterios ATPIII, 2001):

- Perímetro de cintura > 102 cm (varones) o > 88 cm (mujeres)
- Triglicéridos  $\geq$  150 mg/dl
- HDL-colesterol < 40 mg/dl (varones) o < 50 mg/dl (mujeres)
- Presión arterial  $\geq$  130/85 mmHg
- Glucemia basal  $\geq$  110 mg/dl

Cualitativa dicotómica.

#### **4.2.2.7. Hipertrofia ventricular izquierda**

Se considero la existencia de hipertrofia ventricular izquierda si en el ECG presentaba algunos de los siguientes criterios (Casale et al. 1987):

- Cornell:  $RVL + SV3 \geq 20$  mm en mujeres o  $\geq 28$  mm en varones
- Sokolow-Lyon:  $SV1 + RV5$  o  $V6 \geq 35$  mm
- Producto de Cornell  $\geq 2440$  mm/ms

Cualitativa dicotómica

#### **4.2.2.8. Enfermedad renal crónica**

Se consideró como la presencia del diagnóstico de enfermedad renal crónica en la lista de problemas de la historia de salud digital o la existencia en la analítica (2 determinaciones en un periodo mínimo de 3 meses) de un filtrado glomerular estimado (fórmula MDRD)  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un cociente albúmina/creatinina  $\geq 30$  mg/g (Redactores et al. 2014).

Cualitativa dicotómica.

### **4.2.3. Tratamiento**

#### **4.2.3.1. Tratamiento hipolipemiante**

Utilización de fármacos en el tratamiento de la dislipemia. Se consideraron los siguientes: estatinas, ezetimiba, fibratos y resinas.

Cualitativa dicotómica/ politómica

#### **4.2.3.2. Tratamiento antihipertensivo**

Utilización de fármacos en el tratamiento de la hipertensión. Se consideraron los siguientes: diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), calcioantagonistas, antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) y alfabloqueantes.

Cualitativa dicotómica/ politómica.

#### **4.2.4. Riesgo cardiovascular**

El RCV de los pacientes se valoró utilizando el Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) para países de bajo riesgo, que estima el riesgo de muerte cardiovascular en el plazo de 10 años utilizando como variables únicamente la edad, el sexo, el tabaquismo y los niveles de PA sistólica y de colesterol (Conroy et al. 2003). En los pacientes en tratamiento

farmacológico, los valores de colesterol total y PAS considerados fueron los previos al inicio del tratamiento.

Como complemento, en pacientes con detección previa de daño orgánico (hipertrofia ventricular izquierda, microalbuminuria) se empleó la tabla de estratificación del riesgo recomendada por las Guías Europeas de Hipertensión Arterial (Williams et al. 2018), en la que se valoran más factores de riesgo que los incluidos en la ecuación SCORE y, sobre todo, se incluyen datos de daño orgánico a nivel cardiaco, renal, cerebral, retiniano y vascular. Esta tabla también se utilizó en la reclasificación del RCV tras la realización del ITB y la ecografía carotídea.

#### **4.2.5. Exploración**

##### **4.2.5.1. Peso**

Expresado en Kg. Se utilizó la misma báscula en todas las mediciones, de fácil calibración y alta precisión (0,1 Kg), apoyada en una superficie plana y fija en el mismo sitio. Los pacientes se situaron en bipedestación en el centro de la báscula distribuyendo el peso entre ambas piernas, sin que el cuerpo estuviera en contacto con ningún objeto alrededor. La medición se realizó con los sujetos en ropa interior o ropa ligera, sin zapatos y sin adornos personales. Se utilizó una báscula marca Quirumed modelo 700.

Cuantitativa continua.

##### **4.2.5.2. Talla**

Expresada en metros, con una precisión de  $\pm 0,5$  cm. La medida se realizó en la misma báscula (marca Quirumed, modelo 700 con tallímetro) que el peso, con el paciente descalzo, en posición vertical, perpendicularmente a la superficie del suelo y con la cabeza situada en plano horizontal nariz-trago.

Cuantitativa continua.

##### **4.2.5.3. Índice de masa corporal**

El índice de masa corporal (IMC) se define como el cociente entre el peso (expresado en Kg.) y el cuadrado de la talla (expresada en metros); es decir  $\text{Kg}/\text{m}^2$ . Se expresa como porcentaje.

Cuantitativa continua.

#### 4.2.5.4. Presión arterial

Se mide en mmHg. La presión arterial se determinó mediante un esfigmomanómetro semiautomático validado OMRON HEM-7154-E, Omron Electronics, Hoofddorp, Holanda) de acuerdo a las recomendaciones del Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). La medición se realizó en 3 ocasiones con una diferencia de 5 minutos entre cada medición, utilizando las dos últimas mediciones como valor medio. Cuantitativa continua.

Además, se valoró el control de presión arterial (cifras medias <140/90 mmHg) en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio.

Cualitativa dicotómica.

#### 4.2.5.5. Perímetro abdominal

Se mide en cm. Constituye el perímetro de la zona abdominal intermedia entre el último arco costal y la cresta iliaca, medido con cinta métrica en un plano horizontal. El paciente se mantiene en bipedestación, sin cinturón y en máxima espiración.

Cuantitativa continua.

#### 4.2.6. Datos de laboratorio

Tras un ayuno mínimo de 12 horas, se realizó la extracción de muestras, mediante venopunción en el antebrazo, en la sala de extracciones del centro de salud. Se tomaron muestras de sangre y orina, y se recogieron variables analíticas.

Las determinaciones realizadas fueron las siguientes:

- **Hemograma:** hemoglobina (gr/dl), leucocitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ), neutrófilos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) y plaquetas ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ).
- **Bioquímica:** se determinaron en muestras de suero la glucemia basal (mg/dl), creatinina (mg/dl), hemoglobina glicosilada (%), colesterol total (mg/dl), LDL-colesterol (mg/dl), HDL-colesterol (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), ácido úrico (mg/dl), apolipoproteína A1 (mg/dl), apolipoproteína B total (mg/dl), apolipoproteína B48 (mg/dl), ferritina (ng/mL), TSH (mg/dl) y PCRus.

La tasa de filtrado glomerular (FGe) se estimó mediante la fórmula CKD-EPI.

- **Orina:** microalbuminuria (mg/l). Se realizó el cálculo del cociente albúmina/creatinina (mg Alb/g C).

Las variables analíticas se determinaron en el laboratorio clínico del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, mediante un autoanalizador clínico Dimensión Vista System Flex (Siemens Diagnostics, Newaks, USA).

La apolipoproteína A1, apolipoproteína B total, ferritina y PCRus se analizaron con el kit SPINREACT (Barcelona, España) en un autoanalizador Mindray BS-380. La apolipoproteína B48 se midió mediante ELISA (SHIBAYAGI). Estas determinaciones fueron realizadas en el Laboratorio de Lípidos y Arteriosclerosis, Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES) de la Universidad de Málaga.

#### 4.2.7. Características genéticas

##### Genotipado de variantes genéticas en *APOE* y *LIPC*

El genotipado a media escala incluye una serie de técnicas basadas en la amplificación mediante PCR en tiempo real y la detección de los alelos a través de un proceso de hibridación con diferentes tipos de sondas específicas.

El genotipado de las variantes genéticas *APOE* y *LIPC* se realizó de mediante ensayos TaqMan con sondas lineales fluorogénicas diseñadas en el Laboratorio de Lípidos y Arteriosclerosis del CIMES de la Universidad de Málaga, por investigadores del mismo. En la reacción de PCR están presentes cuatro oligonucleótidos: dos cebadores específicos y dos sondas TaqMan, específicas de cada alelo, es decir, una complementaria del alelo salvaje (el más frecuente) y otra del mutante (el alelo variante).

Se genotiparon los alelos de *APOE*  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 y  $\epsilon$ 4: rs429358: NM\_001302689.1:c.388T>C, NP\_000032.1:p.Cys130Arg (alelo variante  $\epsilon$ 4) y rs712: NM\_001302689.1:c.526C>T, NP\_000032.1:p.Arg176Cys (alelo variante  $\epsilon$ 2), y la variante de *LIPC*: rs2070895: NG\_011465.2:g.4765G>A.

## **5. RECOGIDA DE DATOS (protocolo del estudio)**

A los pacientes que acudían de forma consecutiva a la consulta de riesgo vascular del centro, el médico les invitaba a participar en el estudio. Si el paciente aceptaba, el médico cumplimentaba la anamnesis en el cuaderno de recogida de datos (CRD) (anexo 1) y entregaba el consentimiento informado para su correspondiente firma.

Los pacientes eran citados en ayunas para la extracción de analítica. Se les citaba posteriormente para la realización de la exploración física (datos antropométricos) y la realización de las pruebas diagnósticas (ECG, ITB y ecografía carotídea).

## **6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar o mediana (rango intercuartílico). Las variables cualitativas lo hacen como número (%). Se realizó un análisis estadístico descriptivo y bivariado ( $\chi^2$ , t de Student, ANOVA). Se estableció un nivel de significación para una probabilidad  $< 0,05$ .

Además, se realizó un análisis multivariante, mediante regresión logística binaria por pasos hacia delante (Wald), tomando como variables dependientes la presencia de carga ATC y de placa carotídea. En el análisis multivariante se incluyeron todas las variables que en el análisis univariante presentaron asociación significativa y aquellas que, a criterio de los investigadores, tienen relevancia clínica.

La base de datos y los análisis estadísticos se ejecutaron sobre el programa SPSS 20.0 (IBM).

## **7. AUTORIZACIONES Y ASPECTOS ÉTICOS**

Todos los pacientes incluidos en el estudio leyeron y firmaron el consentimiento informado aceptando su participación en el mismo (anexo 2). Se respetó en todo momento la confidencialidad de los datos de cada participante.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Málaga (anexo 3), cumpliendo con la Declaración de Helsinki y las guías internacionales de estudios epidemiológicos (Ginebra, 1991).

## V. RESULTADOS

## 1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

En el estudio participaron 140 pacientes hipertensos, de los cuales 76 (54%) eran hombres; la edad media era de 61,5±9 años.

De todos los participantes, el 40,7% presentaban un riesgo vascular moderado, y el 59,3% un riesgo vascular alto.

Las características generales (demográficas, de morbilidad y analíticas) de la muestra, diferenciadas por sexo, se muestran en las tablas 1 y 2.

	TOTAL	HOMBRES	MUJERES	P*
n	140	76	64	
EDAD	61,51±9,2	61,36±9,8	61,69±8,4	
TIEMPO EVOLUCIÓN HTA (años)	7,64±6,5	6,64±6,4	8,83±6,5	
TABAQUISMO (presente o pasado)	86 (61,4)	63 (82,3)	23 (35,9)	<0,001
SEDENTARISMO	74 (52,8)	38 (50)	36 (56,2)	
PAS (mmHg)	136±15	138±16	134±12	
PAD (mmHg)	81±8	81±7	80±8	
DISLIPEMIA en tto farmacológico	45 (32,1)	25 (32,9)	20 (31,2)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30±4	30,1±4	29,7±5	
PERÍMETRO ABDOMINAL	101,8±10,7	106,2±8,6	96,5±10,7	<0,001
PREDIABETES	64 (45,7)	32 (42,1)	32 (50)	
SÍNDROME METABÓLICO	50 (35,7)	25 (32,9)	25 (39)	
HIPERTROFIA VENTRIC. IZQ.	13 (9,3)	8 (10,5)	25 (39)	
ENF. RENAL CRÓNICA	12 (8,6)	6 (7,9)	6 (9,3)	
FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES				
- Un fármaco	44 (31,4)	23 (30,2)	21 (32,8)	
- Dos o más	1 (0,7)	1 (1,3)	0 (0)	
FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS				
- Un fármaco	57 (40,7)	31 (40,7)	26 (40,6)	
- Dos o más	68 (48,5)	32 (44,4)	26 (40,6)	

Tabla 1. Características demográficas y de morbilidad de la población, total y por sexo.

Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar y las cualitativas como números absolutos y porcentajes.

\*Valor de p para las diferencias entre hombres y mujeres (significación < 0,05).

PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. IMC: índice de masa corporal.

	Total	Hombres	Mujeres	p*
n	140	76	64	
HEMOGLOBINA (gr/dL)	14,4±1,42	15,2±1,01	13,6±1,35	<0,001
LEUCOCITOS (x10 <sup>3</sup> /μL)	6,7±2	6,9±2,1	6,5±1,9	
NEUTRÓFILOS (x10 <sup>3</sup> /μL)	3,6±0,5	3,8±0,6	3,4±0,4	
PLAQUETAS (x10 <sup>3</sup> /μL)	239±59	229±55	252±51	
GLUCEMIA (mg/dL)	92±11,5	91,61±10,6	92,14±12,5	
CREATININA SÉRICA (mg/dL)	0,84±0,1	0,92±0,16	0,74±0,17	<0,001
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	5,2± 1,38	5,8±1,42	4,5±0,92	<0,001
TSH (μUI/mL)	2,1± 1,3	1,9±1,3	2,3±1,3	
FERRITINA (ng/mL)	132±107,7	164,6±118,8	94,8±78,2	<0,001
PCRus	3,3±3,4	3,4±3,4	3,1±3,4	
Hb GLICOSILADA (%)	5,6±0,3	5,5±0,3	5,6±0,3	
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	206±34	200±30	213±37	
COLESTEROL HDL (mg/dL)	52±12	48±10	56±12	<0,001
COLESTEROL LDL (mg/dL)	125± 33	121±30	130±36	
COLESTEROL NO HDL (mg/dL)	153± 35	151±30	155±41	
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	140± 66	149±74	130±55	0,04
APOLIPOPROTEINA A1 (mg/dL)	140± 10	137±9	144±9	<0,001
APOLIPOPROTEINA B TOTAL (mg/dL)	102± 15	101±12	103±18	
APOLIPOPROTEINA B48 (mg/dL)	9,8± 4,7	10,1±5,2	9,5±4,1	

Tabla 2. Valores de laboratorio de la población, total y por sexo.

Las variables se expresan como media ± desviación estándar.

\*Valor de p para las diferencias entre hombres y mujeres.

## 2. PREVALENCIA DE CARGA ATEROSCLERÓTICA SUBCLÍNICA

Tras realizar una ecografía carotídea y una medición del ITB, el daño más frecuente era placa carotídea en 59 pacientes (42%), seguida de un GIM > 75% en 32 (23%) y 12 pacientes (8,6%) con un ITB<0,9. Teniendo en cuenta que 10 pacientes con un ITB<0,9 también presentaban placa en la carótida y otros 2 mostraban un GIM > 75%, el número total de pacientes con carga ATC subclínica era de 91 (65%).

Los porcentajes de pacientes que presentaban arteriosclerosis subclínica, de acuerdo al RCV basal, se exponen en la tabla 3.

	Riesgo Cardiovascular		P
	Moderado	Alto	
GIM > percentil 75	14 (24,6%)	18 (21,7%)	NS
Placa	14 (24,6%)	45 (54,2%)	<0,05
ITB < 0,9	1 (1,75%)	11 (13,2%)	<0,05

Tabla 3. Carga ATC subclínica según RCV basal.

GIM: grosor íntima-media. ITB: índice tobillo-brazo

### 3. RECLASIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

En lo que respecta a la reclasificación del RCV, de los 57 pacientes con un RCV moderado previo, 14 (24,6%) tenían al menos una placa carotídea. A su vez, de los 83 pacientes con un RCV alto, 45 (54,2%) tenían placa. En consecuencia, 59 pacientes (42,1%) de la muestra estudiada fueron reclasificados como de RCV muy alto. Las diferencias entre el RCV inicial y final de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la figura 10.

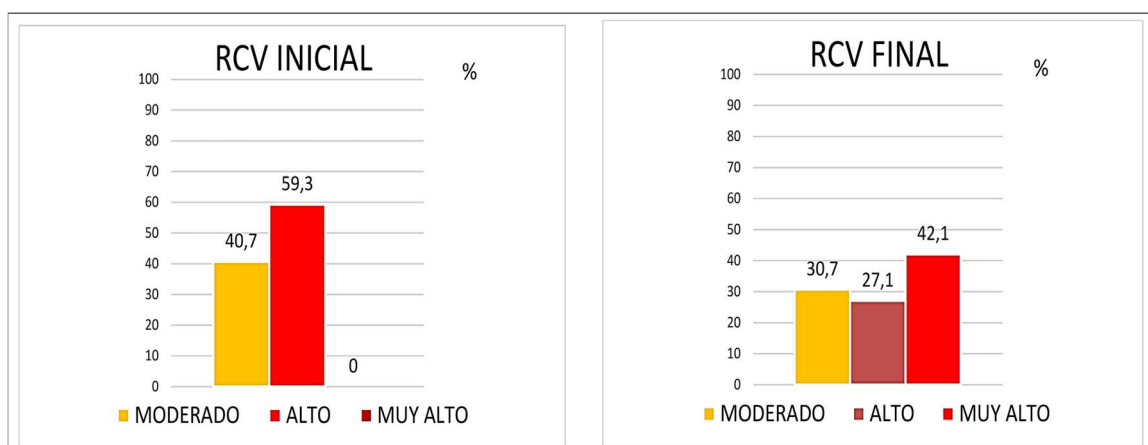


Figura 10. Reclasificación del RCV.

### 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO SEGÚN PRESENCIA DE CARGA ATROSCLERÓTICA SUBCLÍNICA

La tabla 4 muestra las principales características demográficas y clínicas de todos los pacientes, agrupados según presentaran o no carga ATC subclínica. Los pacientes con carga ATC subclínica tenían más edad, eran más frecuentemente varones, tenían una evolución más prolongada de la hipertensión, era más probable que utilizaran fármacos hipolipemiantes y presentaban un mayor RCV.

Al analizar la muestra global, se observó un mayor porcentaje de fumadores/exfumadores y un mayor perímetro abdominal en los pacientes con carga ATC subclínica, aunque estas diferencias desaparecen cuando se analizan hombres y mujeres por separado.

	<b>Total</b> n:140	<b>Con Carga ATC</b> n:91 (65)	<b>Sin Carga ATC</b> N:49 (35)	<b>P</b>
EDAD	61,51±9,2	62,6±9,4	59,45±8,5	0,05
SEXO				0,002
- Hombres	76 (54,3)	58 (63,7)	18 (36,7)	
- Mujeres	64 (45,7)	33 (46,3)	31 (63,3)	
TIEMPO EVOLUCIÓN HTA (años)	7,64±6,5	8,4±6,5	6,08±6,38	0,038
TABAQUISMO (presente o pasado)	86 (61,4)	65 (71,4)	21 (42,9)	<0,001
- Hombres	63 (73,3)	49 (75,4)	14 (66,7)	0,4
- Mujeres	23 (26,7)	16 (24,6)	7 (33,3)	
SEDENTARISMO	74 (52,8)	49 (53,8)	25 (51)	0,7
PAS (mmHg)	136±15	136±15	137±13	0,6
PAD (mmHg)	81±8	81±8	82±9	0,18
DISLIPEMIA en tto farmacológico	45 (32,1)	34 (37,4)	11 (22,4)	0,071
PERÍMETRO ABDOMINAL	101,8±10,7	103,8±9,5	98,1±11,9	0,003
- Hombres	106,2±8,6	106,2±8,8	104,2±7,7	0,2
- Mujeres	96,5±10,7	98,4±8,4	94,5±12,6	0,1
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30±4	30±4	29±5	0,22
PREDIABETES	64 (45,7)	43 (47,2)	21 (42,8)	0,61
SÍNDROME METABÓLICO	50 (35,7)	34 (37,4)	16 (32,7)	0,1
HIPERTROFIA VENTRIC. IZQ.	13 (9,3)	8 (8,8)	5 (10,2)	0,5
ENF. RENAL CRÓNICA	12 (8,6)	10 (11)	2 (4,1)	0,1
RCV (Score previo)				0,002
- Moderado	57 (40,7)	28 (30,8)	28 (57,1)	
- Alto	83 (59,3)	63 (69,2)	21 (42,9)	

Tabla 4. Características demográficas y clínicas de los pacientes, según presencia o no de carga ATC subclínica.

Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar, y las cualitativas como números absolutos y porcentajes.

PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. IMC: índice de masa corporal. RCV: riesgo cardiovascular.

La tabla 5 muestra los datos analíticos, destacando que los pacientes con carga ATC subclínica presentan mayores niveles de creatinina y ácido úrico, mientras que el resto de parámetros estudiados fueron similares en ambos grupos.

	<b>Total</b> n:140	<b>Con CARGA ATC</b> n:91 (65)	<b>Sin CARGA ATC</b> n:49 (35)	<b>p</b>
HEMOGLOBINA (g/dL)	14,4±1,42	14,5±1,3	14,3±1,5	0,4
LEUCOCITOS (x10 <sup>3</sup> /μL)	6,74±2,07	6,83±2,15	6,58±1,91	0,5
NEUTRÓFILOS (x10 <sup>3</sup> /μL)	3,66±0,5	3,74±0,49	3,52±0,57	0,3
PLAQUETAS (x10 <sup>3</sup> /μL)	239±59	234±58	248±61	0,2
GLUCEMIA (mg/dL)	92±11,5	92,7±10,9	90,2±12,5	0,2
CREATININA SÉRICA (mg/dL)	0,84±0,1	0,88±0,18	0,77±0,18	0,002
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	5,2±1,38	5,54±1,4	4,77±1,17	0,001
TSH (μUI/mL)	2,1±1,3	2,1±1,4	2,06±1,2	0,66
FERRITINA (ng/mL)	132±107,7	129,8±107	137,9±109	0,67
PCRus	3,3±3,4	3,6±3,5	2,6±3,2	0,12
Hb GLICOSILADA (%)	5,6±0,3	5,6±0,3	5,5±0,3	0,29
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	206±34	204±33,5	208±36,7	0,58
COLESTEROL HDL (mg/dL)	52±12	51±11	55±14	0,007
- Hombres	48±10	49±10	48±9	0,8
- Mujeres	57±12	5±10	59±15	0,2
COLESTEROL LDL (mg/dL)	125±33	124,8±32	127,2±35,4	0,6
- <55	2 (1,4)	0	2 (4,1)	
- 55-69	2 (1,4)	2 (2,2)	0	
- 70-99	25 (18)	16 (17)	9 (18)	
- >100	111 (79)	73 (80)	38 (78)	
COLESTEROL NO HDL (mg/dL)	153±35	153,6±35	153±39	0,9
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	140±66	145,8±71	131±57	0,22
APOLIPOPROTEINA A1 (mg/dL)	140±10	140±9,4	142±11	0,22
APOLIPOPROTEINA B TOTAL (mg/dL)	102±15	103±14	102±17	0,73
APOLIPOPROTEINA B48 (mg/dL)	9,8±4,7	9,5±4,7	10,4±5	0,27

Tabla 5. Datos analíticos de los pacientes según presencia o no de carga ATC subclínica.

Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar, y las cualitativas como números absolutos y porcentajes.

## 5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y GRADO DE CONTROL DE FACTORES DE RIESGO

La tabla 6 presenta la distribución de los niveles de colesterol en la muestra segregada por el nivel de RCV reclasificado, mostrando que 3 de cada 4 pacientes tenían un nivel de LDL-C > 100 mg/dL independientemente de su nivel de riesgo. Además, solo 1 de cada cinco pacientes con RCV muy alto presentaba un LDL-C < 100 mg/dL.

En términos generales, sólo 1 de cada 3 ó 4 pacientes estaba en tratamiento hipolipemiante, casi siempre con estatinas en monoterapia. Tan sólo 1 paciente estaba en tratamiento con la terapia combinada de estatinas y ezetimiba. Los pacientes que recibían tratamiento con estatinas (n=42) presentaban menos LDL-C (114±32 mg/dL) que los que no las tomaban (131±33 mg/dL, p<0,05).

	RCV MODERADO	RCV ALTO	RCV MUY ALTO	<i>p</i>
<b>LDL-C (mg/dL)</b>	122±33	133±33	123±33	NS
< 55	2 (4,7)	0	0	
55-69	0	0	2 (3,4)	
70-99	8 (18,6)	6 (15,8)	12 (20,3)	
> 100	33 (76,7)	32 (84,2)	45 (76,3)	
<b>TERAPIA HIPOLIPEMIANTE</b>				NS
Ninguna	31 (72,1)	30 (78,9)	34 (57,6)	
Estatinas	10 (23,2)	8 (21,1)	24 (40,7)	
Ezetimiba	0	0	1 (1,7)	
Otros	2 (4,7)	0	0	

Tabla 6. Niveles de cLDL y tratamiento hipolipemiante según RCV reclasificado. Los datos se muestran como números absolutos/porcentajes o media ± desviación estándar. NS: no estadísticamente significativo.

Respecto al tratamiento antihipertensivo, independientemente de su RCV, la mayoría de pacientes tomaban uno o dos fármacos para controlar la PA (al menos 1 de cada 3 utilizaban dos o más fármacos). El control de las cifras de PA era óptimo en más del 50% de los pacientes, en cualquiera de los grupos de RCV (tabla 7).

	RCV MODERADO	RCV ALTO	RCV MUY ALTO	<i>p</i>
<b>PRESIÓN ARTERIAL CONTROLADA</b> (<140/90 mmHg)	23 (53,4)	20 (52,6)	36 (61)	NS
<b>FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS</b>				NS
- Medidas HD	6 (13,9)	4 (10,5)	5 (8,4)	
- 1 fármaco	18 (41,8)	17 (44,7)	22 (37,3)	
- 2 fármacos	15 (34,9)	13 (34,2)	20 (33,9)	
- 3 fármacos	4 (9,3)	3 (7,9)	10 (17)	
- 4 fármacos	0	1 (2,6)	2 (3,3)	

Tabla 7. Control de presión arterial y tratamiento antihipertensivo según RCV reclasificado.

Los datos se muestran como números absolutos y porcentajes.

NS: no estadísticamente significativo.

## 6. DATOS RELACIONADOS CON GENOTIPOS ApoE Y LIPC

La distribución de los genotipos ApoE y LIPC en los pacientes estudiados se describe en la tabla 8.

	Total	Hombres	Mujeres
n	140	76	64
<b>GENOTIPO Apo E</b>			
- 2/2	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,6)
- 2/3	12 (8,6)	8 (10,5)	4 (6,3)
- 3/3	100 (71,4)	59 (77,6)	41 (64,1)
- 3/4	24 (17,1)	9 (11,8)	15 (23,4)
- 4/4	2 (1,4)	0 (0)	2 (3,1)
- 2/4	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,6)
<b>GEN LIPC</b>			
-Homocigoto para el alelo frecuente (GG)	83 (59,3)	45 (59,2)	38 (59,4)
-Heterocigoto (GA)	50 (35,7)	26 (34,2)	24 (37,5)
-Homocigoto para el alelo variante (AA)	7 (5)	5 (6,6)	2 (3,1)

Tabla 8. Genotipos Apo E y LIPC de la población estudiada, total y por sexo. Los datos se muestran como números absolutos y porcentajes.

El genotipo APOE3/3 es el más prevalente en nuestra población, seguido del APOE3/4. No existen diferencias significativas en relación al sexo.

Respecto a los genotipos LIPC, la forma más habitual es la homocigota para el alelo frecuente (GG). Tampoco existen diferencias significativas respecto al sexo de los pacientes.

La tabla 9 muestra los datos del genotipado (ApoE Y GEN LIPC) según la existencia o no de carga ATC subclínica. La presencia de carga fue similar en los distintos genotipos APOE (rs429358 y rs7412) y LIPC (rs2070895). Sin embargo, hubo una prevalencia más elevada, aunque no significativa, del alelo A (GA y AA) en pacientes con carga, respecto a los que no la presentaban (44% frente a 34%, NS).

	<b>Total</b> n:140	<b>Con Carga</b> <b>ATC</b> n:91 (65)	<b>Sin Carga</b> <b>ATC</b> n:49 (35)	<b>p</b>
<b>GENOTIPO Apo E</b>				0,2
- 2/2	1 (0,7)		1 (2,0)	
- 2/3	12 (8,6)	9 (9,9)	3 (6,1)	
- 3/3	100 (71,4)	67 (73,6)	33 (67,3)	
- 3/4	24 (17,1)	13 (14,3)	11 (22,4)	
- 4/4	2 (1,4)	2 (2,2)		
- 2/4	1 (0,7)		1 (2,0)	
<b>GEN LIPC</b>				0,3
-Homocigoto para el alelo frecuente (GG)	83 (59,3)	51 (56)	32 (65,3)	
-Heterocigoto (GA)	50 (35,7)	34 (37,4)	16 (32,7)	
-Homocigoto para el alelo variante (AA)	7 (5)	6 (6,6)	1 (2)	

Tabla 9. Genotipos Apo E y LIPC según presencia o no de carga ATC subclínica. Los datos se muestran como números absolutos y porcentajes.

## 7. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se realizó un análisis de regresión logística múltiple tomando como variables dependientes la presencia de carga ATC y la existencia de placa carotídea.

En la tabla 10 se muestra el análisis multivariante, en el que las variables que se asociaron significativamente con carga ATC fueron tabaquismo (activo o previo), los niveles de creatinina y el tiempo de evolución de la hipertensión arterial.

<b>Factor</b>	<b>OR</b> (intervalo de confianza del 95%)
Tabaquismo (pasado o presente) vs no fumador	3,68 (1,65-8,21)
Creatinina sérica (mg/L)	1,33 (1,06-1,66)
Duración de la hipertensión (por año)	1,10 (1,02-1,38)

Tabla 10. Análisis de regresión logística binaria tomando la carga ATC como variable dependiente.

Variables no incluidas en la ecuación: edad, sexo, estado de prediabetes, síndrome metabólico, neutrófilos, plaquetas, glucemia, ácido úrico, colesterol no HDL, colesterol HDL, triglicéridos, apolipoproteína B, apolipoproteína B48, microalbuminuria, PCRus, genotipo de LIPC (AA más GA frente a GG) y genotipo de apolipoproteína E (E3/3 frente a no E3/3)

Por el contrario, cuando se realizó el análisis de regresión respecto a la placa carotídea, encontramos que las variables asociadas fueron el tabaquismo y la edad (tabla 11).

<b>Factor</b>	<b>OR (intervalo de confianza del 95%)</b>
Tabaquismo (pasado o presente) vs no fumador	3,805 (1,67-8,65)
Edad (por año)	1,088 (1,041-1,136)

Tabla 11. Análisis de regresión logística binaria tomando la placa carotídea como variable dependiente.

Variabes no incluidas en la ecuación: duración de la hipertensión, creatinina, ácido úrico, sexo, estado de prediabetes, síndrome metabólico, neutrófilos, plaquetas, glucemia, ácido úrico, colesterol no HDL, colesterol HDL, triglicéridos, apolipoproteína B, apolipoproteína B48, microalbuminuria, PCRus, genotipo LIPC (AA más GA frente a GG) y genotipo de la apolipoproteína E (E3/3 frente a no E3/3)

## **VI. DISCUSIÓN**

La “carga aterosclerótica” (carga ATC) es la consecuencia del verdadero efecto que tienen en el individuo los factores de riesgo vascular, conocidos o no. Su determinación permite realizar una aproximación al riesgo real que tiene la persona de presentar un evento cardiovascular (Ramírez Torres et al. 2019).

Hemos planteado este estudio basándonos en la recomendación de las Guías Europeas para el manejo de la HTA (Williams et al. 2018) de buscar daño orgánico subclínico (muy relacionado con el concepto de carga ATC), ya que existe evidencia de que predice la muerte cardiovascular independientemente de la puntuación de las tablas de riesgo. A nivel práctico, el daño subclínico se puede evaluar de forma sencilla, incruenta y económica en territorio carotídeo (mediante ecografía) o en arterias de extremidades (mediante el Doppler vascular).

El estudio se centró en hipertensos sin diabetes con objeto, en primer lugar, de analizar la influencia específica de la HTA en la carga ATC y, por otra parte, para eliminar los problemas de interpretación de una de las pruebas diagnósticas utilizadas (el ITB) en situaciones de calcificación o polineuropatía que son frecuentes en la diabetes. Así, algunos estudios muestran (Stein et al. 2006) que hasta un 24% de los diabéticos presenta arterias no comprimibles/calcificadas, lo que puede producir resultados falsamente elevados del ITB y subestimar la presencia de arteriopatía obstructiva de extremidades inferiores (Martín Borge et al. 2008).

## **1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA**

En nuestra muestra existía un ligero predominio del sexo masculino, con una edad media de 61 años y 7,6 años de evolución de la HTA. Respecto a la presencia de factores de riesgo, destacaba el tabaquismo (significativamente superior en varones), el sedentarismo y la obesidad abdominal (también más frecuente en varones).

Entre las comorbilidades observadas destacaban la prediabetes, el síndrome metabólico y la dislipemia, junto con otros signos de daño orgánico como la hipertrofia ventricular izquierda. La estrecha relación entre prediabetes e HTA se ha puesto de manifiesto en estudios previos (Boned Ombuena et al. 2016; Menéndez et al. 2016).

La prevalencia de síndrome metabólico observada en nuestro estudio es similar a la observada en el registro MESYAS (Alegría et al. 2005). Sin embargo, el porcentaje de pacientes calificados de dislipemia fue inferior a otros estudios similares (Gómez Huelgas et al. 2011), consecuencia lógica de haber considerado exclusivamente a los pacientes que recibían tratamiento hipolipemiante.

La prevalencia de HVI observada fue similar a la registrada en el estudio PRESCAP (Llisteri Caro et al. 2004), que utilizaba criterios electrocardiográficos similares.

El nivel de RCV inicial era alto en la mayoría de los pacientes estudiados, lo que podemos relacionar con una edad elevada en un porcentaje significativo de los participantes. No se encontraron pacientes con RCV inicial muy alto debido a que se excluyeron del estudio los individuos con ECV (cerebrovascular, coronaria o periférica) ya diagnosticada y los que padecían diabetes, hiperlipemia primaria o enfermedad renal crónica grave.

Los datos de laboratorio reflejaban diferencias significativas entre sexos, con cifras más elevadas de hemoglobina, ácido úrico, creatinina sérica y ferritina en varones, y niveles superiores de colesterol-HDL y apolipoproteína A1 en mujeres.

## **2. PREVALENCIA DE CARGA ATEROSCLERÓTICA SUBCLÍNICA**

Los resultados del estudio confirman que en pacientes hipertensos no diabéticos en prevención primaria con un RCV moderado o alto, la búsqueda de arteriosclerosis subclínica mediante ecografía convencional permite identificar a un porcentaje elevado (65%) de pacientes con carga ATC (GIM elevado o presencia de placa).

Respecto al uso del Doppler vascular, se detectaron 12 pacientes (8,6%) con ITB <0,9. De ellos, 10 de ellos tenían placa carotídea y el restante presentaba un GIM alto.

La prevalencia de placas carotídeas (41%) fue elevada, aunque similar a la mostrada en otras investigaciones realizadas en España (J. Mostaza et al. 2018). Es conveniente recalcar que el 25% de los pacientes con RCV moderado tenían placas, lo que también concuerda con otros estudios publicados (Coll et al. 2013). Como era de esperar, el hallazgo de placa

carotídea e ITB disminuido ( $<0,9$ ) fue significativamente más frecuente en los pacientes de alto RCV.

Los pacientes con carga ATC presentan un mayor riesgo de mortalidad prematura no sólo en los ancianos (Odden et al. 2014) sino también en adultos de mediana edad (Wu et al. 2021). Los resultados de estudios previos mostraron que, tanto los componentes de la carga ATC carotídea (IMT, placa) como la hipertrofia ventricular izquierda contribuyen de manera similar y significativa a la mortalidad prematura (Odden et al. 2014; Wu et al. 2021). Teniendo en cuenta los datos del estudio, en pacientes hipertensos no diabéticos la técnica más adecuada para reclasificar a los pacientes es la ecografía carotídea, más que la medición del ITB, ya que la primera detecta la aterosclerosis subclínica en estadios más tempranos. Además, es una técnica no invasiva y disponible actualmente en Atención Primaria, y que requiere un periodo de formación relativamente corto.

A pesar de ello, la determinación del ITB por parte de personal de Enfermería formado adecuadamente sigue teniendo vigencia. Así, en la literatura existen datos que recomiendan la realización rutinaria de la medición del ITB preferentemente en pacientes que presenten síntomas de claudicación intermitente, así como en sujetos asintomáticos, diabéticos, fumadores y mayores de 50 años (ADA 2021). La Sociedad Europea de Cirugía Vasculare recomienda la medición del ITB en personas asintomáticas pero con alto riesgo de enfermedad arterial de las extremidades inferiores, en los siguientes casos: hombres y mujeres mayores de 65 años, menores de 65 años clasificados con alto RCV según las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología y hombres y mujeres mayores de 50 años con antecedentes familiares de enfermedad arterial periférica (Aboyans et al. 2018).

### **3. RECLASIFICACIÓN DEL RCV**

La identificación de pacientes con placa carotídea modificó su nivel de riesgo. De esta forma, 59 pacientes (42,1%) fueron reclasificados a RCV muy alto y, por lo tanto, susceptibles de recibir un tratamiento preventivo más intenso, de acuerdo con las Guías de Europeas de HTA y Prevención CV (Mancia et al. 2023; Mach et al. 2020).

Las guías europeas de manejo de las dislipemias establecen que la reclasificación es valiosa e importante en personas identificadas con RCV

moderado, mediante el uso de marcadores como puntuación CAC > 100 unidades Agatston, ITB inferior a 0,9 o superior a 1,40, velocidad de la onda del pulso carotídeo/femoral > 10 m/s, o presencia de placas en la ecografía carotídea o femoral (Mach et al. 2020). Estos pacientes son los que más se benefician al ver modificada significativamente la intensidad del tratamiento que reciben.

#### **4. CARGA ATEROSCLERÓTICA Y FACTORES ASOCIADOS**

La carga ATC, tal como se define en este estudio, incluye, además de placas, un GIM > percentil 75 ajustado a edad y sexo. La elección del percentil 75 como límite superior de normalidad se ha realizado tomando como referencia estudios poblacionales previos (Lorenz et al. 2006; Tschiderer et al. 2023). Existe un debate considerable sobre el valor de medir el GIM carotídeo, ya que algunas guías prácticas recomiendan no utilizarlo para reclasificar a los pacientes de riesgo moderado a alto o muy alto (Mach et al. 2020; Visseren et al. 2021). Algunos incluso argumentan que un valor alto de GIM no debe considerarse como arteriosclerosis subclínica sino más bien como un efecto del engrosamiento de la pared arterial como resultado del envejecimiento (Raggi y Stein 2020; Spence 2020).

El RCV era más elevado en los pacientes con carga ATC, siendo destacable que los factores relacionados con la presencia de la misma fueron la edad, el sexo masculino, el tiempo de evolución de la HTA y niveles más elevados de creatinina y ácido úrico. Diversas publicaciones han mostrado la implicación de estos factores en el proceso aterosclerótico (Head, Daunert, y Goldschmidt-Clermont 2017; Man, Beckman, y Jaffe 2020; Xiong et al. 2022; J. M. Valdivielso et al. 2019; Nardi et al. 2022).

#### **5. TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE Y ANTIHIPERTENSIVO**

En cuanto al tratamiento antihipertensivo, cabe destacar que 6 de cada 10 pacientes presentaban un buen control de la presión arterial, probablemente porque muchos estaban tomando dos o más fármacos hipotensores. La combinación de fármacos antihipertensivos con diferentes mecanismos de acción ha demostrado gran eficacia en el tratamiento de pacientes hipertensos (Mancia et al. 2023), siendo de elección inicial en pacientes con HTA en estadio 2 ( $\geq 160/100$  mmHg).

Por el contrario, nuestro estudio muestra un claro infratratamiento en la prescripción de hipolipemiantes. Menos del 30% de los pacientes estaban siendo tratados con estatinas en monoterapia en el momento del estudio, y sólo 1 paciente estaba siendo tratado con estatinas + ezetimiba. Estos resultados están en línea con otros estudios realizados en prevención primaria en Europa (Ray et al. 2021), donde la monoterapia es lo más común. Para alcanzar los niveles de LDL-C recomendados actualmente por los organismos europeos (Mach et al. 2020), y considerando el alto RCV de los pacientes antes y, especialmente, después de ser reclasificados, está claro que muchos pacientes deberían ser tratados con una estatina-ezetimiba combinación, para lograr un tratamiento hipolipemiante óptimo (Masana y Plana 2019). De hecho, el 55% de los pacientes tratados con esta combinación en prevención primaria alcanzaron un C-LDL < 70 mg/dL, según el estudio de investigación Da Vinci. Varios estudios que utilizaron estatinas más ezetimiba (Cannon et al. 2015) o estatina más iPCSK9 (Sabatine et al. 2017; Schwartz et al. 2018) han demostrado beneficios clínicos en términos de prevención de eventos coronarios y cerebrovasculares en comparación con estatinas en monoterapia. Considerando que la combinación de iPCSK9 en España está restringida a pacientes en prevención secundaria o con hipercolesterolemia familiar, y por tanto no es accesible en prevención primaria, podemos afirmar que el tratamiento de elección debería ser ezetimiba añadida a las estatinas. Desde un punto de vista clínico práctico, la presencia de aterosclerosis subclínica en un paciente hipertenso debería hacernos optimizar la calidad de la prescripción para controlar tanto la PA como la hipercolesterolemia. Se debe combatir la inercia terapéutica, y motivar a los pacientes a mejorar la adherencia y el cumplimiento de las recomendaciones sobre estilo de vida y el tratamiento farmacológico.

## **6. FACTORES GENÉTICOS**

El genotipo de APOE más prevalente en nuestro estudio fue el 3/3, seguido del 3/4, 2/3 y 4/4, al igual que ocurre en la mayoría de los estudios y sin que existan diferencias en cuanto al sexo. La variante del gen LIPC más repetida fue el homocigoto para el alelo frecuente (GG).

La predisposición genética juega un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis, no sólo relacionada con los FRCV, como los niveles de lípidos

o la PA (Ference et al. 2019), sino también asociada con la disfunción endotelial de la pared arterial que se considera un componente temprano de la aterosclerosis (Severino et al. 2021).

En nuestro estudio, el análisis multivariante no evidenció relación entre los genotipos APOE o las variantes del gen LIPC y la enfermedad arteriosclerótica subclínica. Sin embargo, un análisis univariado encontró que el 44% de los pacientes con arteriosclerosis subclínica muestran al menos un alelo A en el gen LIPC, en comparación con sólo el 34% de los pacientes que no tenían carga.

La ausencia de relación con las pruebas genéticas puede deberse a que nuestra investigación no fue diseñada específicamente para abordar el estudio de estas variables.

A pesar de reconocer el papel de la variación genética en la patogénesis de la aterosclerosis, la naturaleza poligénica de los individuos, así como la causalidad multifactorial de la aterosclerosis hacen muy difícil que en un grupo limitado de sujetos los análisis genéticos puedan integrarse a los modelos convencionales de estratificación del riesgo.

## **7. ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

Los análisis multivariados mostraron que, además de fumar (hecho bien conocido en la literatura) (Vicenzini et al. 2007; K. Hansen et al. 2016), los factores asociados independientemente con carga ATC fueron la duración de la hipertensión y la creatinina sérica. Estos resultados sugieren una mayor relación entre el efecto hemodinámico de la hipertensión y un valor elevado de GIM. Es un hecho contrastado que la hipertrofia vascular, con engrosamiento de la capa media arterial, es una de las principales alteraciones asociadas a la patología de la hipertensión, consecuencia de fenómenos de hiperplasia o hipertrofia de las células musculares lisas. Por otra parte, el GIM carotideo se considera sobre todo un marcador de hiperplasia/ hipertrofia de la capa muscular.

Estudios previos ya han evidenciado una asociación positiva entre el engrosamiento del GIM carotídeo y las cifras de PAS, incluso a partir de valores superiores a 120 mmHg (Jarauta et al. 2010). Para otros autores (Grobbee y Bots 1994), el aumento del GIM refleja procesos de remodelado

de la pared vascular, indicativos de una aterosclerosis generalizada (Sarzyńska-Długosz y Nowaczenko 2001).

Respecto a la relación entre el GIM y la enfermedad renal crónica (ERC), algunos estudios sugieren que el GIM aumenta a medida que disminuye el filtrado glomerular (Desbien et al. 2008). Otros autores sugieren que los cambios en la pared arterial comienzan ya en etapas iniciales de la ERC (Preston et al. 2005), y que en estadios prediálisis es el propio estado urémico el predictor independiente del GIM (Kennedy et al. 2001). Otro estudio realizado en pacientes con enfermedad renal avanzada confirmó que el GIM es un predictor independiente de mortalidad por cualquier causa en pacientes no diabéticos (Sánchez-Álvarez et al. 2010).

Existen estudios que han encontrado también asociaciones entre el aumento del GIM y otras variables como edad, sexo, diabetes y LDL-C (Junyent et al. 2005; Vicenzini et al. 2007).

En el análisis multivariante, además del tabaco, el factor que encontramos asociado con la presencia de placa carotídea fue la edad, relación que también ha sido puesto de manifiesto en el estudio PESA (López-Melgar et al. 2020). En nuestro estudio, las variables lipídicas no han mostrado significación estadística con la presencia de placa carotídea, de forma similar a lo recogido en el estudio ESPREDIA (J. Mostaza et al. 2018), y a diferencia del estudio PESA (López-Melgar et al. 2020) que encontró relación con los niveles de LDL-C.

El estudio NEFRONA (Betriu et al. 2014) mostró que tanto la ERC (en cualquier estadio) como la edad, el tabaquismo y el sexo masculino se asociaron con la presencia de placas.

A pesar de estas relativas diferencias, el hecho de que tanto el GIM como la placa compartan en gran medida los mismos factores de riesgo sugiere que en realidad son dos fases del mismo proceso aterosclerótico, como señalan algunos estudios (J. Mostaza et al. 2018; Prati et al. 2006; Sirtori 2021). Resulta plausible considerar que la aparición de placa a partir de un GIM engrosado requiera una mayor intensidad de los factores de riesgo, un mayor tiempo de evolución u otros factores adicionales. Por tanto, existiría un continuo entre la hipertrofia de la capa muscular y el desarrollo de arteriosclerosis (J. Mostaza et al. 2018).

Contrariamente a lo esperable de acuerdo con estudios previos (P. Valdivielso et al. 2010; Mancera-Romero et al. 2013; Alipour et al. 2012), no encontramos ninguna relación entre los niveles de carga de arteriosclerosis subclínica (GIM o placa carotídea) y los niveles de Apo B-48. Los niveles de Apo B-48 en ayunas se asocian frecuentemente con niveles elevados de triglicéridos y diabetes tipo 2, donde se describe un aumento en la producción intestinal de Apo B-48 en estado de ayuno. Una posible explicación es que nuestro estudio mostró niveles de triglicéridos inferiores a 200 mg/dL en la mayoría de los pacientes, y se eliminó la diabetes mellitus de los criterios de inclusión.

## **8. LIMITACIONES**

Este estudio de investigación presenta varias limitaciones:

- En primer lugar, no se trata de un estudio poblacional con muestra aleatoria, ya que los pacientes no fueron seleccionados al azar. En cambio, la muestra estuvo compuesta por pacientes que asistieron a citas médicas, lo que podría afectar la validez externa de los resultados.
- El tamaño de la muestra no es lo suficientemente grande para lograr significación estadística entre algunas variables del estudio.
- El diseño del estudio es transversal; ello impide establecer relaciones causales al no determinar la secuencia de los acontecimientos.
- Respecto a la evaluación de las placas carotídeas, en el estudio no se han tenido en cuenta sus características ecogénicas. La evaluación de la ecogenicidad de la placa mejora la predicción del riesgo de ECV. Así, el riesgo de presentar síntomas cerebrovasculares es mayor cuando se detectan placas carotídeas hipoecoicas (Sultan et al. 2023).
- En el estudio no se evaluó la velocidad de la onda del pulso, que es un fuerte predictor de eventos vasculares (Vlachopoulos, Aznaouridis, y Stefanadis 2010; Ben-Shlomo et al. 2014), ya que la prueba no estaba disponible en el momento de realizarlo.

La principal fortaleza del estudio es que se ha realizado en condiciones de práctica clínica real en Atención Primaria, frente a otros realizados en el ámbito hospitalario y, por tanto, menos representativos de mayoría de la población hipertensa. Resulta evidente que la realización de los estudios ecográficos por parte de los médicos de familia comporta ventajas y debería

implementarse de forma generalizada (Sánchez Barrancos y Tranche Iparraguirre 2015).

Otro punto fuerte de este estudio es que la ecografía carotídea ha sido realizada por la misma persona y usando un software automatizado, lo que ha permitido obtener mediciones muy precisas, a diferencia de algunos estudios anteriores.

## VII. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de carga aterosclerótica subclínica en hipertensos no diabéticos es elevada (dos tercios de los pacientes).
2. Tras utilizar la ecografía carotídea y el ITB, el hallazgo mas frecuente fue la placa carotídea, permitiendo reclasificar a un 42% de los pacientes como de RCV muy alto.
3. Uno de cada cuatro pacientes de RCV moderado presentaba placa carotídea.
4. Tras el análisis multivariante, los factores asociados con la carga aterosclerótica fueron el tabaquismo (actual o pasado), la creatinina sérica y los años de evolución de la HTA.
5. El grado de control de la PA fue muy superior al grado de control del LDL-C, lo que se relaciona con un mayor uso de terapia combinada antihipertensiva.
6. En la población estudiada no se encuentra relación entre la carga aterosclerótica y los genotipos ApoE y gen LIPC.
7. En la actualidad la ecografía vascular es el método más adecuado para reclasificar el RCV de los pacientes hipertensos no diabéticos.
8. La Atención Primaria es el nivel asistencial más adecuado para valorar la carga aterosclerótica de los pacientes, utilizando métodos no invasivos, y mediante la colaboración entre personal médico y de enfermería.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

- Abbott, Robert D, Helen Petrovitch, Beatriz L Rodriguez, Katsuhiko Yano, Irwin J Schatz, Jordan S Popper, Kamal H Masaki, G. Webster Ross, y J. David Curb. 2000. «Ankle/Brachial Blood Pressure in Men >70 Years of Age and the Risk of Coronary Heart Disease». *The American Journal of Cardiology* 86 (3): 280-84. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)00914-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(00)00914-0).
- Aboyans, Victor, Jean-Baptiste Ricco, Marie-Louise E. L. Bartelink, Martin Björck, Marianne Brodmann, Tina Cohnert, Jean-Philippe Collet, et al. 2018. «2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document Covering Atherosclerotic Disease of Extracranial Carotid and Vertebral, Mesenteric, Renal, Upper and Lower Extremity arteries Endorsed by: The European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)». *European Heart Journal* 39 (9): 763-816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>.
- Agatston, Arthur S., Warren R. Janowitz, Frank J. Hildner, Noel R. Zusmer, Manuel Viamonte, y Robert Detrano. 1990. «Quantification of Coronary Artery Calcium Using Ultrafast Computed Tomography». *Journal of the American College of Cardiology* 15 (4): 827-32. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90282-T](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-T).
- Agbaje, Andrew O., Alan R. Barker, y Tomi-Pekka Tuomainen. 2022. «Effects of Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness Progression on the Risk of Overweight/Obesity and Elevated Blood Pressure/Hypertension: a Cross-Lagged Cohort Study». *Hypertension* 79 (1): 159-69. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18449>.
- Ait-Oufella, Hafid, Cédric Collin, Erwan Bozec, Brigitte Laloux, Kim-Thanh Ong, Carole Dufouil, Pierre Boutouyrie, y Stéphane Laurent. 2010. «Long-Term Reduction in Aortic Stiffness: A 5.3-Year Follow-up in Routine Clinical Practice». *Journal of Hypertension* 28 (11): 2336. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833da2b2>.
- Aktas, Mehmet K., Volkan Ozduran, Claire E. Pothier, Richard Lang, y Michael S. Lauer. 2004. «Global Risk Scores and Exercise Testing for Predicting All-Cause Mortality in a Preventive Medicine Program». *JAMA* 292 (12): 1462-68. <https://doi.org/10.1001/jama.292.12.1462>.
- Alegría, Eduardo, Alberto Cordero, Martín Laclaustra, Alberto Grima, Montserrat León, José A. Casasnovas, Emilio Luengo, Alfonso del Río, y Ignacio Ferreira. 2005. «Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS». *Revista Española de Cardiología* 58 (7): 797-806. <https://doi.org/10.1157/13077231>.
- Alexander, Matthew R., Christopher W. Moehle, Jason L. Johnson, Zhengyu Yang, Jae K. Lee, Christopher L. Jackson, y Gary K. Owens. 2012. «Genetic Inactivation of IL-1 Signaling Enhances Atherosclerotic Plaque Instability and Reduces Outward Vessel Remodeling in Advanced Atherosclerosis in Mice». *The Journal of Clinical Investigation* 122 (1): 70-79. <https://doi.org/10.1172/JCI43713>.
- Alipour, Arash, Pedro Valdivielso, Jan Willem F. Elte, Hans W. Janssen, Jose Rioja, Noëlle van der Meulen, Rob van Mechelen, et al. 2012. «Exploring the Value of apoB48 as a Marker for Atherosclerosis in

- Clinical Practice». *European Journal of Clinical Investigation* 42 (7): 702-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02635.x>.
- Al-Shaar, Laila, Ambika Satija, Dong D. Wang, Eric B. Rimm, Stephanie A. Smith-Warner, Meir J. Stampfer, Frank B. Hu, y Walter C. Willett. 2020. «Red Meat Intake and Risk of Coronary Heart Disease among US Men: Prospective Cohort Study». *BMJ* 371 (diciembre): m4141. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4141>.
- Angelantonio, Emanuele Di, Shilpa N. Bhupathiraju, David Wormser, Pei Gao, Stephen Kaptoge, Amy Berrington de Gonzalez, Benjamin J. Cairns, et al. 2016. «Body-Mass Index and All-Cause Mortality: Individual-Participant-Data Meta-Analysis of 239 Prospective Studies in Four Continents». *The Lancet* 388 (10046): 776-86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30175-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30175-1).
- Arbab-Zadeh, Armin, y Valentin Fuster. 2019. «From Detecting the Vulnerable Plaque to Managing the Vulnerable Patient: JACC State-of-the-Art Review». *Journal of the American College of Cardiology* 74 (12): 1582-93. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.062>.
- Arbab-Zadeh, Armin, Masataka Nakano, Renu Virmani, y Valentin Fuster. 2012. «Acute Coronary Events». *Circulation* 125 (9): 1147-56. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047431>.
- Asmar, Roland, Athanase Benetos, Jirar Topouchian, Pierre Laurent, Bruno Pannier, Anne-Marie Brisac, Ralph Target, y Bernard I. Levy. 1995. «Assessment of Arterial Distensibility by Automatic Pulse Wave Velocity Measurement». *Hypertension* 26 (3): 485-90. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.26.3.485>.
- Aune, Dagfinn, Abhijit Sen, Manya Prasad, Teresa Norat, Imre Janszky, Serena Tonstad, Pål Romundstad, y Lars J. Vatten. 2016. «BMI and All Cause Mortality: Systematic Review and Non-Linear Dose-Response Meta-Analysis of 230 Cohort Studies with 3.74 Million Deaths among 30.3 Million Participants». *BMJ* 353 (mayo): i2156. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2156>.
- Baber, Usman, Roxana Mehran, Samantha Sartori, Mikkel Malby Schoos, Henrik Sillesen, Pieter Muntendam, Mario J. Garcia, et al. 2015. «Prevalence, Impact, and Predictive Value of Detecting Subclinical Coronary and Carotid Atherosclerosis in Asymptomatic Adults». *Journal of the American College of Cardiology* 65 (11): 1065-74. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.017>.
- Babisch, Wolfgang. 2014. «Updated Exposure-Response Relationship between Road Traffic Noise and Coronary Heart Diseases: A Meta-Analysis». *Noise and Health* 16 (68): 1. <https://doi.org/10.4103/1463-1741.127847>.
- Beelen, Rob, Ole Raaschou-Nielsen, Massimo Stafoggia, Zorana Jovanovic Andersen, Gudrun Weinmayr, Barbara Hoffmann, Kathrin Wolf, et al. 2014. «Effects of Long-Term Exposure to Air Pollution on Natural-Cause Mortality: An Analysis of 22 European Cohorts within the Multicentre ESCAPE Project». *The Lancet* 383 (9919): 785-95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62158-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62158-3).
- Beelen, Rob, Massimo Stafoggia, Ole Raaschou-Nielsen, Zorana Jovanovic Andersen, Wei W. Xun, Klea Katsouyanni, Konstantina Dimakopoulou, et al. 2014. «Long-term Exposure to Air Pollution and Cardiovascular Mortality: An Analysis of 22 European Cohorts». *Epidemiology* 25 (3): 368-78.

- Bell, Steven, Marina Daskalopoulou, Eleni Rapsomaniki, Julie George, Annie Britton, Martin Bobak, Juan P. Casas, et al. 2017. «Association between Clinically Recorded Alcohol Consumption and Initial Presentation of 12 Cardiovascular Diseases: Population Based Cohort Study Using Linked Health Records». *BMJ* 356 (marzo): j909. <https://doi.org/10.1136/bmj.j909>.
- Benetos, Athanase, Chris Adamopoulos, Jeanne-Marie Bureau, Mohamed Temmar, Carlos Labat, Kathryn Bean, Frédérique Thomas, et al. 2002. «Determinants of Accelerated Progression of Arterial Stiffness in Normotensive Subjects and in Treated Hypertensive Subjects Over a 6-Year Period». *Circulation* 105 (10): 1202-7. <https://doi.org/10.1161/hc1002.105135>.
- Bennett, Martin R., Sanjay Sinha, y Gary K. Owens. 2016. «Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis». *Circulation Research* 118 (4): 692-702. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306361>.
- Ben-Shlomo, Yoav, Melissa Spears, Chris Boustred, Margaret May, Simon G. Anderson, Emelia J. Benjamin, Pierre Boutouyrie, et al. 2014. «Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction: An Individual Participant Meta-Analysis of Prospective Observational Data From 17,635 Subjects». *Journal of the American College of Cardiology* 63 (7): 636-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063>.
- Bentzon, Jacob Fog, Fumiyuki Otsuka, Renu Virmani, y Erling Falk. 2014. «Mechanisms of Plaque Formation and Rupture». *Circulation Research* 114 (12): 1852-66. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302721>.
- Betriu, Angels, Montserrat Martinez-Alonso, Maria Vittoria Arcidiacono, Jorge Cannata-Andia, Julio Pascual, José Manuel Valdivielso, Elvira Fernández, y on behalf of the investigators from the NEFRONA study. 2014. «Prevalence of subclinical atheromatosis and associated risk factors in chronic kidney disease: the NEFRONA study». *Nephrology Dialysis Transplantation* 29 (7): 1415-22. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu038>.
- Bevilacqua, M. P., R. R. Schleef, M. A. Gimbrone, y D. J. Loskutoff. 1986. «Regulation of the Fibrinolytic System of Cultured Human Vascular Endothelium by Interleukin 1.» *The Journal of Clinical Investigation* 78 (2): 587-91. <https://doi.org/10.1172/JCI112613>.
- Bhatnagar, Aruni. 2016. «E-Cigarettes and Cardiovascular Disease Risk: Evaluation of Evidence, Policy Implications, and Recommendations». *Current Cardiovascular Risk Reports* 10 (7): 24. <https://doi.org/10.1007/s12170-016-0505-6>.
- Boggon, Rachael, Adam Timmis, Harry Hemingway, Sunil Raju, Franco Mondello Malvestiti, y Tjeerd P Van Staa. 2014. «Smoking cessation interventions following acute coronary syndrome: a missed opportunity?» *European Journal of Preventive Cardiology* 21 (6): 767-73. <https://doi.org/10.1177/2047487312460517>.
- Boned Ombuena, Patricia, Enrique Rodilla Sala, José Antonio Costa Muñoz, y José María Pascual Izuel. 2016. «Hipertensión arterial y prediabetes». *Medicina Clínica* 147 (9): 387-92. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.06.032>.
- Borén, Jan, M John Chapman, Ronald M Krauss, Chris J Packard, Jacob F Bentzon, Christoph J Binder, Mat J Daemen, et al. 2020. «Low-Density Lipoproteins Cause Atherosclerotic Cardiovascular Disease:

- Pathophysiological, Genetic, and Therapeutic Insights: A Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel». *European Heart Journal* 41 (24): 2313-30. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>.
- Borén, Jan, y Kevin Jon Williams. 2016. «The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity». *Current Opinion in Lipidology* 27 (5): 473-83. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000330>.
- Boutouyrie, Pierre, Anne Isabelle Tropeano, Roland Asmar, Isabelle Gautier, Athanase Benetos, Patrick Lacolley, y Stéphane Laurent. 2002. «Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Primary Coronary Events in Hypertensive Patients». *Hypertension* 39 (1): 10-15. <https://doi.org/10.1161/hy0102.099031>.
- Brotons, Carlos, Miguel Camafort, María del Mar Castellanos, Albert Clarà, Olga Cortés, Ángel Díaz-Rodríguez, Roberto Elosua, et al. 2022. «Comentario del CEIPV a las nuevas guías europeas de prevención cardiovascular 2021». *Revista Clínica de Medicina de Familia* 15 (2): 106-13.
- Budoff, Matthew J., Leslee J. Shaw, Sandy T. Liu, Steven R. Weinstein, Philip H. Tseng, Ferdinand R. Flores, Tracy Q. Callister, Paolo Raggi, Daniel S. Berman, y Tristen P. Mosler. 2007. «Long-Term Prognosis Associated With Coronary Calcification». *Journal of the American College of Cardiology* 49 (18): 1860-70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.079>.
- Burgess, Stephen, Brian A. Ference, James R. Staley, Daniel F. Freitag, Amy M. Mason, Sune F. Nielsen, Peter Willeit, et al. 2018. «Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis». *JAMA Cardiology* 3 (7): 619-27. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1470>.
- Burke, Allen P., Frank D. Kolodgie, Andrew Farb, Deena K. Weber, Gray T. Malcom, John Smialek, y Renu Virmani. 2001. «Healed Plaque Ruptures and Sudden Coronary Death». *Circulation* 103 (7): 934-40. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.7.934>.
- Buscot, Marie-Jeanne, Russell J Thomson, Markus Juonala, Matthew A Sabin, David P Burgner, Terho Lehtimäki, Nina Hutri-Kähönen, Jorma S A Viikari, Olli T Raitakari, y Costan G Magnussen. 2018. «Distinct child-to-adult body mass index trajectories are associated with different levels of adult cardiometabolic risk». *European Heart Journal* 39 (24): 2263-70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy161>.
- Caleyachetty, Rishi, G. Neil Thomas, Konstantinos A. Toulis, Nuredin Mohammed, Krishna M. Gokhale, Kumarendran Balachandran, y Krishnarajah Nirantharakumar. 2017. «Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women». *Journal of the American College of Cardiology* 70 (12): 1429-37. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.763>.
- Cannon, Christopher P., Michael A. Blazing, Robert P. Giugliano, Amy McCagg, Jennifer A. White, Pierre Theroux, Harald Darius, et al. 2015. «Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes». *The New England Journal of Medicine* 372 (25): 2387-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>.

- Cardoso, Claudia R.L., y Gil F. Salles. 2022. «Prognostic Value of Changes in Aortic Stiffness for Cardiovascular Outcomes and Mortality in Resistant Hypertension: a Cohort Study». *Hypertension* 79 (2): 447-56. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18498>.
- Casale, P. N., R. B. Devereux, D. R. Alonso, E. Campo, y P. Kligfield. 1987. «Improved Sex-Specific Criteria of Left Ventricular Hypertrophy for Clinical and Computer Interpretation of Electrocardiograms: Validation with Autopsy Findings». *Circulation* 75 (3): 565-72. <https://doi.org/10.1161/01.cir.75.3.565>.
- Castilla Guerra, Luis, y Juan Diego Mediavilla García. 2017. *Técnicas diagnósticas en riesgo vascular*. 1ª ed. Granada: SAHTA.
- Chambless, Lloyd E., Aaron R. Folsom, Limin X. Clegg, A. Richey Sharrett, Eyal Shahar, F. Javier Nieto, Wayne D. Rosamond, y Greg Evans. 2000. «Carotid Wall Thickness is Predictive of Incident Clinical Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study». *American Journal of Epidemiology* 151 (5): 478-87. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010233>.
- Chambless, Lloyd E., Gerardo Heiss, Aaron R. Folsom, Wayne Rosamond, Moyses Szklo, A. Richey Sharrett, y Limin X. Clegg. 1997. «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* 146 (6): 483-94. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009302>.
- Chatzizisis, Yiannis S., Ahmet Umit Coskun, Michael Jonas, Elazer R. Edelman, Charles L. Feldman, y Peter H. Stone. 2007. «Role of Endothelial Shear Stress in the Natural History of Coronary Atherosclerosis and Vascular Remodeling». *Journal of the American College of Cardiology* 49 (25): 2379-93. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.059>.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Jordan Fulcher, Rachel O'Connell, Merryn Voysey, Jonathan Emberson, Lisa Blackwell, Borislava Mihaylova, et al. 2015. «Efficacy and Safety of LDL-Lowering Therapy among Men and Women: Meta-Analysis of Individual Data from 174,000 Participants in 27 Randomised Trials». *Lancet (London, England)* 385 (9976): 1397-1405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4).
- Clarke, Murray C.H., Sara Talib, Nichola L. Figg, y Martin R. Bennett. 2010. «Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis Induces Interleukin-1-Directed Inflammation». *Circulation Research* 106 (2): 363-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.208389>.
- Climie, Rachel E, Jordi Alastruey, Christopher C Mayer, Achim Schwarz, Agne Laucyte-Cibulskiene, Julija Voicehovska, Elisabetta Bianchini, et al. 2023. «Vascular ageing: moving from bench towards bedside». *European Journal of Preventive Cardiology*, febrero, zwad028. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad028>.
- Coll, Blai, Angels Betriu, Steve B. Feinstein, Jose M. Valdivielso, Jose L. Zamorano, y Elvira Fernández. 2013. «The Role of Carotid Ultrasound in Assessing Carotid Atherosclerosis in Individuals at Low-to-Intermediate Cardiovascular Risk». *Revista Espanola De Cardiologia (English Ed.)* 66 (12): 929-34. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.05.030>.

- Collaboration, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT). 2010. «Efficacy and Safety of More Intensive Lowering of LDL Cholesterol: A Meta-Analysis of Data from 170 000 Participants in 26 Randomised Trials». *The Lancet* 376 (9753): 1670-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5).
- Collaboration, The Emerging Risk Factors. 2011. «Separate and Combined Associations of Body-Mass Index and Abdominal Adiposity with Cardiovascular Disease: Collaborative Analysis of 58 Prospective Studies». *The Lancet* 377 (9771): 1085-95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60105-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60105-0).
- Collaborators, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT). 2012. «The Effects of Lowering LDL Cholesterol with Statin Therapy in People at Low Risk of Vascular Disease: Meta-Analysis of Individual Data from 27 Randomised Trials». *The Lancet* 380 (9841): 581-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5).
- Connor, Jason, y Wayne Hall. 2018. «Thresholds for Safer Alcohol Use Might Need Lowering». *The Lancet* 391 (10129): 1460-61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30545-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30545-2).
- Conroy, R.M., K. Pyörälä, A.P. Fitzgerald, S. Sans, A. Menotti, G. De Backer, D. De Bacquer, et al. 2003. «Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project». *European Heart Journal* 24 (11): 987-1003. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3).
- Crouse, John R., Joel S. Raichlen, Ward A. Riley, Gregory W. Evans, Mike K. Palmer, Daniel H. O'Leary, Diederick E. Grobbee, Michiel L. Bots, y for the METEOR Study Group. 2007. «Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis The METEOR Trial». *JAMA* 297 (12): 1344-53. <https://doi.org/10.1001/jama.297.12.1344>.
- Cuspidi, Cesare, Ettore Ambrosioni, Giuseppe Mancia, Achille C. Pessina, Bruno Trimarco, Alberto Zanchetti, y on behalf of the APROS Investigators. 2002. «Role of Echocardiography and Carotid Ultrasonography in Stratifying Risk in Patients with Essential Hypertension: The Assessment of Prognostic Risk Observational Survey». *Journal of Hypertension* 20 (7): 1307.
- Cuspidi, Cesare, Cristiana Valerio, Carla Sala, Arturo Esposito, Meilikè Masaidi, Francesca Negri, Alberto Zanchetti, y Giuseppe Mancia. 2008. «Prevalence and Correlates of Multiple Organ Damage in a Never-Treated Hypertensive Population: Role of Ambulatory Blood Pressure». *Blood Pressure Monitoring* 13 (1): 7. <https://doi.org/10.1097/MBP.0b013e3282f13f36>.
- D'Agostino, Ralph B., Sr, Scott Grundy, Lisa M. Sullivan, Peter Wilson, y for the CHD Risk Prediction Group. 2001. «Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores: Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation». *JAMA* 286 (2): 180-87. <https://doi.org/10.1001/jama.286.2.180>.
- Dai, Haijiang, Arsalan Abu Much, Elad Maor, Elad Asher, Arwa Younis, Yawen Xu, Yao Lu, Xinyao Liu, Jingxian Shu, y Nicola Luigi Bragazzi. 2022. «Global, regional, and national burden of ischaemic heart disease and its attributable risk factors, 1990–2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017». *European Heart Journal - Quality of Care and*

- Clinical Outcomes* 8 (1): 50-60.  
<https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa076>.
- Dai, Jiannan, Lei Xing, Haibo Jia, Yinchun Zhu, Shaotao Zhang, Sining Hu, Lin Lin, et al. 2018. «In vivo predictors of plaque erosion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a clinical, angiographical, and intravascular optical coherence tomography study». *European Heart Journal* 39 (22): 2077-85.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy101>.
- Danaei, Goodarz, Yuan Lu, Gitanjali M. Singh, Emily Carnahan, Gretchen A. Stevens, Melanie J. Cowan, Farshad Farzadfar, et al. 2014. «Cardiovascular Disease, Chronic Kidney Disease, and Diabetes Mortality Burden of Cardiometabolic Risk Factors from 1980 to 2010: A Comparative Risk Assessment». [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70102-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70102-0).
- Dash, Satya, y Lawrence A. Leiter. 2019. «Residual Cardiovascular Risk among People with Diabetes». *Diabetes, Obesity and Metabolism* 21 (S1): 28-38. <https://doi.org/10.1111/dom.13646>.
- Den Ruijter, Hester M., Sanne A. E. Peters, Todd J. Anderson, Annie R. Britton, Jacqueline M. Dekker, Marinus J. Eijkemans, Gunnar Engström, et al. 2012. «Common Carotid Intima-Media Thickness Measurements in Cardiovascular Risk Prediction: A Meta-analysis». *JAMA* 308 (8): 796-803. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.9630>.
- Desbien, Angela M., Michel Chonchol, Hannes Gnahn, y Dirk Sander. 2008. «Kidney Function and Progression of Carotid Intima-Media Thickness in a Community Study». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 51 (4): 584-93.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.11.026>.
- Detrano, Robert, Alan D. Guerci, J. Jeffrey Carr, Diane E. Bild, Gregory Burke, Aaron R. Folsom, Kiang Liu, et al. 2008. «Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups». *New England Journal of Medicine* 358 (13): 1336-45.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa072100>.
- Di Giovanni, Giuseppe, y Stephen J. Nicholls. 2022. «Intensive Lipid Lowering Agents and Coronary Atherosclerosis: Insights from Intravascular Imaging». *American Journal of Preventive Cardiology* 11 (septiembre): 100366. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2022.100366>.
- Ding, Ning, Yingying Sang, Jingsha Chen, Shoshana H. Ballew, Corey A. Kalbaugh, Maya J. Salameh, Michael J. Blaha, et al. 2019. «Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases». *Journal of the American College of Cardiology* 74 (4): 498-507.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.049>.
- Dis, Ineke van, Johanna M Geleijnse, Jolanda MA Boer, Daan Kromhout, Hendriek Boshuizen, Diederick E Grobbee, Yvonne T van der Schouw, y WM Monique Verschuren. 2014. «Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from The Netherlands». *European Journal of Preventive Cardiology* 21 (3): 377-83. <https://doi.org/10.1177/2047487312443485>.
- Do, Ron, Cristen J. Willer, Ellen M. Schmidt, Sebanti Sengupta, Chi Gao, Gina M. Peloso, Stefan Gustafsson, et al. 2013. «Common Variants Associated with Plasma Triglycerides and Risk for Coronary Artery

- Disease». *Nature Genetics* 45 (11): 1345-52. <https://doi.org/10.1038/ng.2795>.
- Domanski, Michael J., Xin Tian, Colin O. Wu, Jared P. Reis, Amit K. Dey, Yuan Gu, Lihui Zhao, et al. 2020. «Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk». *Journal of the American College of Cardiology* 76 (13): 1507-16. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.059>.
- Dorans, Kirsten S, Hua He, Jing Chen, Mirela Dobre, Alan S Go, L Lee Hamm, Bernard G Jaar, et al. 2021. «Change in ankle-brachial index and mortality among individuals with chronic kidney disease: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study». *Nephrology Dialysis Transplantation* 36 (12): 2224-31. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa246>.
- Dorresteijn, Johannes A. N., Frank L. J. Visseren, Paul M. Ridker, Annemarie M. J. Wassink, Nina P. Paynter, Ewout W. Steyerberg, Yolanda van der Graaf, y Nancy R. Cook. 2011. «Estimating Treatment Effects for Individual Patients Based on the Results of Randomised Clinical Trials». *BMJ* 343 (octubre): d5888. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5888>.
- Duncan, Meredith S., Matthew S. Freiberg, Robert A. Greevy Jr, Suman Kundu, Ramachandran S. Vasani, y Hilary A. Tindle. 2019. «Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease». *JAMA* 322 (7): 642-50. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10298>.
- ElSayed, Nuha A., Grazia Aleppo, Vanita R. Aroda, Raveendhara R. Bannuru, Florence M. Brown, Dennis Bruemmer, Billy S. Collins, et al. 2022. «2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023». *Diabetes Care* 46 (Supplement\_1): S19-40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>.
- Escobar Cervantes, Carlos, y Leopoldo Pérez de Isla. 2021. «Técnicas de imagen en aterosclerosis». *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis, Dislipemias*, 33 (mayo): 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.002>.
- Escobar, E. 2002. «Hypertension and Coronary Heart Disease». *Journal of Human Hypertension* 16 (1): S61-63. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001345>.
- Espinoza, Francisco, Sonia Kunstmann, Álvaro Urzúa, Luis Michea, Elisa Marusic, y Antonio Vukusich. 2012. «Daño arterial asociado a la enfermedad renal crónica: evaluación mediante técnicas de laboratorio no invasivo en pacientes hemodializados». *Revista médica de Chile* 140 (febrero): 153-60. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872012000200002>.
- Estruch, Ramón, Emilio Ros, Jordi Salas-Salvadó, Maria-Isabel Covas, Dolores Corella, Fernando Arós, Enrique Gómez-Gracia, et al. 2018. «Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts». *New England Journal of Medicine* 378 (25): e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>.
- European Commission. 2008. «EU Air Quality Standards». 2008. [https://environment.ec.europa.eu/topics/air/air-quality/eu-air-quality-standards\\_en](https://environment.ec.europa.eu/topics/air/air-quality/eu-air-quality-standards_en).
- European Environment Agency. 2018. «Environmental Noise — European Environment Agency». Briefing. 2018.

- <https://www.eea.europa.eu/airs/2018/environment-and-health/environmental-noise>.
- . 2020. «Noise Pollution Is a Major Problem, Both for Human Health and the Environment — European Environment Agency». <https://www.eea.europa.eu/articles/noise-pollution-is-a-major>.
- Falk, E. 1983. «Plaque Rupture with Severe Pre-Existing Stenosis Precipitating Coronary Thrombosis. Characteristics of Coronary Atherosclerotic Plaques Underlying Fatal Occlusive Thrombi.» *Heart* 50 (2): 127-34. <https://doi.org/10.1136/hrt.50.2.127>.
- Fang, Chao, Jia Lu, Shaotao Zhang, Jifei Wang, Yidan Wang, Lulu Li, Yini Wang, et al. 2022. «Morphological Characteristics of Eroded Plaques with Noncritical Coronary Stenosis: An Optical Coherence Tomography Study». *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 29 (1): 126-40. <https://doi.org/10.5551/jat.60301>.
- Ference, Brian A., Deepak L. Bhatt, Alberico L. Catapano, Chris J. Packard, Ian Graham, Stephen Kaptoge, Thatcher B. Ference, et al. 2019. «Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease». *JAMA* 322 (14): 1381-91. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14120>.
- Ference, Brian A., Henry N. Ginsberg, Ian Graham, Kausik K. Ray, Chris J. Packard, Eric Bruckert, Robert A. Hegele, et al. 2017a. «Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel». *European Heart Journal* 38 (32): 2459-72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
- . 2017b. «Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel». *European Heart Journal* 38 (32): 2459-72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
- Ference, Brian A., Wonsuk Yoo, Issa Alesh, Nitin Mahajan, Karolina K. Mirowska, Abhishek Mewada, Joel Kahn, Luis Afonso, Kim Allan Williams, y John M. Flack. 2012. «Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease». *Journal of the American College of Cardiology* 60 (25): 2631-39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.017>.
- Feringa, Harm H. H., Jeroen J. J. Bax, Virginie H. van Waning, Eric Boersma, Abdou Elhendy, Olaf Schouten, Marco J. Tangelder, Marc H. R. M. van Sambeek, Anton H. van den Meiracker, y Don Poldermans. 2006. «The Long-term Prognostic Value of the Resting and Postexercise Ankle-Brachial Index». *Archives of Internal Medicine* 166 (5): 529-35. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.5.529>.
- Fernández-Friera, Leticia, José L. Peñalvo, Antonio Fernández-Ortiz, Borja Ibañez, Beatriz López-Melgar, Martín Laclaustra, Belén Oliva, et al. 2015. «Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort». *Circulation* 131 (24): 2104-13. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310>.

- Finn, Alope V., Masataka Nakano, Jagat Narula, Frank D. Kolodgie, y Renu Virmani. 2010. «Concept of Vulnerable/Unstable Plaque». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 30 (7): 1282-92. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179739>.
- Foukes et al. 2008. «Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis». *JAMA* 300 (2): 197-208. <https://doi.org/10.1001/jama.300.2.197>.
- Franck, Grégory, Thomas Mawson, Grasiela Sausen, Manuel Salinas, Gustavo Santos Masson, Andrew Cole, Marina Beltrami-Moreira, et al. 2017. «Flow Perturbation Mediates Neutrophil Recruitment and Potentiates Endothelial Injury via TLR2 in Mice». *Circulation Research* 121 (1): 31-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310694>.
- Franklin, Stanley S., Shehzad A. Khan, Nathan D. Wong, Martin G. Larson, y Daniel Levy. 1999. «Is Pulse Pressure Useful in Predicting Risk for Coronary Heart Disease?». *Circulation* 100 (4): 354-60. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.4.354>.
- Frikke-Schmidt, Ruth, Børge G. Nordestgaard, Maria C. A. Stene, Amar A. Sethi, Alan T. Remaley, Peter Schnohr, Peer Grande, y Anne Tybjærg-Hansen. 2008. «Association of Loss-of-Function Mutations in the ABCA1 Gene With High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Risk of Ischemic Heart Disease». *JAMA* 299 (21): 2524-32. <https://doi.org/10.1001/jama.299.21.2524>.
- Frostegård, Johan. 2013. «Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease». *BMC Medicine* 11 (1): 117. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-117>.
- Fuster, José J., Susan MacLauchlan, María A. Zuriaga, Maya N. Polackal, Allison C. Ostriker, Raja Chakraborty, Chia-Ling Wu, et al. 2017. «Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice». *Science* 355 (6327): 842-47. <https://doi.org/10.1126/science.aag1381>.
- Fuster, Valentín, y Borja Ibáñez. 2008. «Diabetes y enfermedad cardiovascular». *Revista Española de Cardiología* 8 (marzo): 35C-44C. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(08\)73553-2](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(08)73553-2).
- Galis, Z S, M Muszynski, G K Sukhova, E Simon-Morrissey, E N Unemori, M W Lark, E Amento, y P Libby. 1994. «Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion.» *Circulation Research* 75 (1): 181-89. <https://doi.org/10.1161/01.RES.75.1.181>.
- Gaziano, Thomas A., Asaf Bitton, Shuchi Anand, Shafika Abrahams-Gessel, y Adrianna Murphy. 2010. «Growing Epidemic of Coronary Heart Disease in Low- and Middle-Income Countries». *Current Problems in Cardiology, Growing Epidemic of Coronary Heart Disease in Low- and Middle-Income Countries*, 35 (2): 72-115. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2009.10.002>.
- Geng, Y. J., y P. Libby. 1995. «Evidence for apoptosis in advanced human atheroma. Colocalization with interleukin-1 beta-converting enzyme.» *The American Journal of Pathology* 147 (2): 251-66.
- Gerhard, -Herman Marie D., Heather L. Gornik, Coletta Barrett, Neal R. Barshes, Matthew A. Corriere, Douglas E. Drachman, Lee A. Fleisher, et al. 2017. «2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease». *Journal of the*

- American College of Cardiology* 69 (11): e71-126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.007>.
- Gimbrone, Michael A., y Guillermo García-Cardena. 2016. «Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis». *Circulation Research* 118 (4): 620-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>.
- Gisterå, Anton, y Göran K. Hansson. 2017. «The Immunology of Atherosclerosis». *Nature Reviews Nephrology* 13 (6): 368-80. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.51>.
- Glasziou, Paul P., y Les M. Irwig. 1995. «An Evidence Based Approach to Individualising Treatment». *BMJ* 311 (7016): 1356-59. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.7016.1356>.
- Goldstein, Joseph L., y Michael S. Brown. 2015. «A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins». *Cell* 161 (1): 161-72. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.036>.
- Gómez Huelgas, R, Mancera-Romero J, Bernal-Lopez Mr, Jansen-Chaparro S, Baca-Osorio Aj, Toledo E, Perez-Gonzalez R, Guijarro-Merino R, Tinahones Fj, y Martinez-Gonzalez Ma. 2011. «Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in an Urban Adult Population from Southern Spain. IMAP Study». *International Journal of Clinical Practice* 65 (1). <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02543.x>.
- González Fajardo, JA. 2017. *Cuadernos de angiología y cirugía vascular*. Cardiva.
- González-Fajardo, J. A., N. Cenizo-Revuelta, I. San José-Barrachina, M. L. del Río-Solá, V. M. Gutiérrez-Alonso, y C. Vaquero-Puerta. 2004. «Relación entre la morfología de la placa y la clínica». *Angiología* 56 (enero): 97-108.
- González-Guerra, Andrés, Marta Roche-Molina, Nieves García-Quintás, Cristina Sánchez-Ramos, Daniel Martín-Pérez, Mariya Lytvyn, Javier de Nicolás-Hernández, et al. 2021. «Sustained Elevated Blood Pressure Accelerates Atherosclerosis Development in a Preclinical Model of Disease». *International Journal of Molecular Sciences* 22 (16): 8448. <https://doi.org/10.3390/ijms22168448>.
- Grant, Edward G., Carol B. Benson, Gregory L. Moneta, Andrei V. Alexandrov, J. Dennis Baker, Edward I. Bluth, Barbara A. Carroll, et al. 2003. «Carotid Artery Stenosis: Grayscale and Doppler Ultrasound Diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference». *Ultrasound Quarterly* 19 (4): 190.
- Gray-Weale, A C, J C Graham, J R Burnett, K Byrne, y R J Lusby. 1988. «Carotid Artery Atheroma: Comparison of Preoperative B-Mode Ultrasound Appearance with Carotid Endarterectomy Specimen Pathology». *The Journal of Cardiovascular Surgery* 29 (6): 676-81.
- Grobbée, D. E., y M. L. Bots. 1994. «Carotid Artery Intima-Media Thickness as an Indicator of Generalized Atherosclerosis». *Journal of Internal Medicine* 236 (5): 567-73. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1994.tb00847.x>.
- Gronewold, Janine, Rene Kropp, Nils Lehmann, Andreas Stang, Amir A. Mahabadi, Hagen Kälisch, Christian Weimar, et al. 2019. «Cardiovascular Risk and Atherosclerosis Progression in Hypertensive Persons Treated to Blood Pressure Targets». *Hypertension* 74 (6): 1436-47. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13827>.

- Guijarro, Carlos, Nuria Amigó, Rosa Argüeso, David Benaiges, Elisenda Climent, Daiana Ibarretxe, Luis Díaz, et al. 2023. «Dislipemia aterogénica. Topics en arteriosclerosis». Permanyer. [https://irp.cdn-website.com/789c52f8/files/uploaded/Dislipidemia%20AterogEnica\\_I NTERAC.pdf](https://irp.cdn-website.com/789c52f8/files/uploaded/Dislipidemia%20AterogEnica_I NTERAC.pdf).
- Guijarro, Carlos, y Juan Cosín-Sales. 2021. «LDL Cholesterol and Atherosclerosis: The Evidence». *Clinica e Investigacion En Arteriosclerosis* 33 Suppl 1 (mayo): 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.004>.
- Guindo, Josep, María Dolores Martínez-Ruiz, Gabriel Gusi, Jordi Punti, Patricia Bermúdez, y Antoni Martínez-Rubio. 2009. «Métodos diagnósticos de la enfermedad arterial periférica. Importancia del índice tobillo-brazo como técnica de criba». *Revista Española de Cardiología* 9 (diciembre): 11-17. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(09\)73285-6](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(09)73285-6).
- Güleç, Sadi, y Cetin Erol. 2020. «High-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease». 2020. <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-19/high-density-lipoprotein-cholesterol-and-risk-of-cardiovascular-disease>, <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-19/high-density-lipoprotein-cholesterol-and-risk-of-cardiovascular-disease>.
- Hackshaw, Allan, Joan K. Morris, Sadie Boniface, Jin-Ling Tang, y Dušan Milenković. 2018. «Low Cigarette Consumption and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: Meta-Analysis of 141 Cohort Studies in 55 Study Reports». *BMJ* 360 (enero): j5855. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5855>.
- Hamer, Mark, Gary O'Donovan, y Marie Murphy. 2017. «Physical Inactivity and the Economic and Health Burdens Due to Cardiovascular Disease: Exercise as Medicine». En *Exercise for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment: From Molecular to Clinical, Part 1*, editado por Junjie Xiao, 3-18. Advances in Experimental Medicine and Biology. Singapore: Springer. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-4307-9\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-10-4307-9_1).
- Hansen, Kristina, Gerd Östling, Margaretha Persson, Peter M. Nilsson, Olle Melander, Gunnar Engström, Bo Hedblad, y Maria Rosvall. 2016. «The effect of smoking on carotid intima-media thickness progression rate and rate of lumen diameter reduction». *European Journal of Internal Medicine* 28 (marzo): 74-79. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.10.018>.
- Hansen, Signe E J, Christian M Madsen, Anette Varbo, y Børge G Nordestgaard. 2019. «Low-Grade Inflammation in the Association between Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis: A Study of More Than 115000 Individuals from the General Population». *Clinical Chemistry* 65 (2): 321-32. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.294926>.
- Head, Trajen, Sylvia Daunert, y Pascal J. Goldschmidt-Clermont. 2017. «The Aging Risk and Atherosclerosis: A Fresh Look at Arterial Homeostasis». *Frontiers in Genetics* 8 (diciembre): 216. <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00216>.
- Hollander, M., M.I. Bots, A. Iglesias del Sol, P.j. Koudstaal, J.c.m. Witteman, D.e. Grobbee, A. Hofman, y M.m.b. Breteler. 2002. «Carotid Plaques Increase the Risk of Stroke and Subtypes of Cerebral Infarction in

- Asymptomatic Elderly». *Circulation* 105 (24): 2872-77. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000018650.58984.75>.
- Holmes, Michael V., Folkert W. Asselbergs, Tom M. Palmer, Fotios Drenos, Matthew B. Lanktree, Christopher P. Nelson, Caroline E. Dale, et al. 2015. «Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease». *European Heart Journal* 36 (9): 539-50. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf571>.
- Hong, Jonathan C., Ron Blankstein, Leslee J. Shaw, William V. Padula, Alejandro Arrieta, Jonathan A. Fialkow, Roger S. Blumenthal, Michael J. Blaha, Harlan M. Krumholz, y Khurram Nasir. 2017. «Implications of Coronary Artery Calcium Testing for Treatment Decisions Among Statin Candidates According to the ACC/AHA Cholesterol Management Guidelines». *JACC: Cardiovascular Imaging* 10 (8): 938-52. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.04.014>.
- Hoogen, Inge J. van den, Umberto Gianni, Omar Al Hussein Alawamlh, Rashmi Wijeratne, Hiroyuki Jinnouchi, Alope Finn, James P. Earls, Renu Virmani, y Fay Y. Lin. 2020. «What atherosclerosis findings can CT see in sudden coronary death: Plaque rupture versus plaque erosion». *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* 14 (3): 214-18. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2019.07.005>.
- Hou, Zhi-hui, Bin Lu, Yang Gao, Shi-liang Jiang, Yang Wang, Wei Li, y Matthew J. Budoff. 2012. «Prognostic Value of Coronary CT Angiography and Calcium Score for Major Adverse Cardiac Events in Outpatients». *JACC: Cardiovascular Imaging* 5 (10): 990-99. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.06.006>.
- Huang, Hayden, Renu Virmani, Hesham Younis, Allen P. Burke, Roger D. Kamm, y Richard T. Lee. 2001. «The Impact of Calcification on the Biomechanical Stability of Atherosclerotic Plaques». *Circulation* 103 (8): 1051-56. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.8.1051>.
- Huang, Liping, Kathy Trieu, Sohei Yoshimura, Bruce Neal, Mark Woodward, Norm R. C. Campbell, Qiang Li, et al. 2020. «Effect of Dose and Duration of Reduction in Dietary Sodium on Blood Pressure Levels: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials». *BMJ* 368 (febrero): m315. <https://doi.org/10.1136/bmj.m315>.
- Huang, Yubei, Weiqin Li, Lili Dong, Ruilai Li, y Yangfeng Wu. 2013. «Effect of Statin Therapy on the Progression of Common Carotid Artery Intima-Media Thickness: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials». *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 20 (1): 108-21. <https://doi.org/10.5551/jat.14001>.
- Hudson, Jane, y W. T. E. McCaughey. 1974. «Mural thrombosis and atherogenesis in coronary arteries and aorta: An investigation using antifibrin and antiplatelet sera». *Atherosclerosis* 19 (3): 543-53. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(74\)80018-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(74)80018-3).
- Iglesias del Sol, A., M.L. Bots, D.E. Grobbee, A. Hofman, y J.C.M. Witteman. 2002. «Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. The Rotterdam Study». *European Heart Journal* 23 (12): 934-40. <https://doi.org/10.1053/ehj.2001.2965>.
- Ignarro, Louis J., y Claudio Napoli. 2004. «Novel Features of Nitric Oxide, Endothelial Nitric Oxide Synthase, and Atherosclerosis». *Current Atherosclerosis Reports* 6 (4): 281-87. <https://doi.org/10.1007/s11883-004-0059-9>.

- Inaba, Yoichi, Jennifer A. Chen, y Steven R. Bergmann. 2012. «Carotid Plaque, Compared with Carotid Intima-Media Thickness, More Accurately Predicts Coronary Artery Disease Events: A Meta-Analysis». *Atherosclerosis* 220 (1): 128-33. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044>.
- Instituto Nacional de Estadística. 2023. «Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad(7947)». INE. 2023. <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947>.
- Intersalt Cooperative Research Group. 1988. «Intersalt: An International Study of Electrolyte Excretion and Blood Pressure. Results for 24 Hour Urinary Sodium and Potassium Excretion. Intersalt Cooperative Research Group». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 297 (6644): 319-28. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6644.319>.
- Iversen, Birgitte, Bjarne K. Jacobsen, y Maja-Lisa Løchen. 2013. «Active and Passive Smoking and the Risk of Myocardial Infarction in 24,968 Men and Women during 11 Year of Follow-up: The Tromsø Study». *European Journal of Epidemiology* 28 (8): 659-67. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9785-z>.
- Jaiswal, Siddhartha, Pradeep Natarajan, Alexander J. Silver, Christopher J. Gibson, Alexander G. Bick, Eugenia Shvartz, Marie McConkey, et al. 2017. «Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease». *New England Journal of Medicine* 377 (2): 111-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701719>.
- Jakobsen, Marianne U, Eilis J O'Reilly, Berit L Heitmann, Mark A Pereira, Katarina Bälter, Gary E Fraser, Uri Goldbourt, et al. 2009. «Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies12». *The American Journal of Clinical Nutrition* 89 (5): 1425-32. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27124>.
- Jarauta, Estíbaliz, Martin Laclaustra, Rosa Villa-Pobo, Raquel Langarita, Victoria Marco-Benedi, Ana M. Bea, Montse León-Latre, Jose A. Casasnovas, y Fernando Civeira. 2020. «Three Dimensional Carotid and Femoral Ultrasound Is Not Superior to Two Dimensional Ultrasound as a Predictor of Coronary Atherosclerosis Among Men With Intermediate Cardiovascular Risk». *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 59 (1): 129-36. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.07.039>.
- Jarauta, Estíbaliz, Rocío Mateo-Gallego, Ana Bea, Elena Burillo, Pilar Calmarza, y Fernando Civeira. 2010. «Grosor íntima-media carotídeo en sujetos sin factores de riesgo cardiovascular». *Revista Española de Cardiología* 63 (1): 97-102. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(10\)70014-2](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(10)70014-2).
- Jellinger, Paul S., Yehuda Handelsman, Paul D. Rosenblit, Zachary T. Bloomgarden, Vivian A. Fonseca, Alan J. Garber, George Grunberger, et al. 2017. «American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease». *Endocrine Practice* 23 (abril): 1-87. <https://doi.org/10.4158/EP171764.APPGL>.
- Johnston, Fay H., Ivan C. Hanigan, Sarah B. Henderson, y Geoffrey G. Morgan. 2013. «Evaluation of Interventions to Reduce Air Pollution from Biomass Smoke on Mortality in Launceston, Australia: Retrospective Analysis of Daily Mortality, 1994-2007». *BMJ* 346 (enero): e8446. <https://doi.org/10.1136/bmj.e8446>.

- Johri, Amer M., Vijay Nambi, Tasneem Z. Naqvi, Steven B. Feinstein, Esther S. H. Kim, Margaret M. Park, Harald Becher, y Henrik Sillesen. 2020. «Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography». *Journal of the American Society of Echocardiography* 33 (8): 917-33. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.04.021>.
- Junyent, Mireia, Rosa Gilibert, Isabel Núñez, Emili Corbella, María Vela, Daniel Zambón, y Emilio Ros. 2005. «Ecografía carotídea en la evaluación de aterosclerosis preclínica. Distribución de valores del grosor íntima-media y frecuencia de placas de ateroma en una cohorte comunitaria española». *Medicina Clínica* 125 (20): 770-74. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(05\)72186-2](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(05)72186-2).
- Junyent Priu, Mireia, M. Martínez, M. Borrás, A. Betriu, B. Coll, L. Craver, M. P. Marco, F. Sarró, J. M. Valdivielso, y E. Fernández. 2010. «Utilidad de las técnicas de imagen y biomarcadores en la predicción del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica en España: Proyecto NEFRONA». *Nefrología (Madrid)* 30 (1): 119-26.
- Känel, Roland von. 2015. «Acute mental stress and hemostasis: When physiology becomes vascular harm». *Thrombosis Research, Papers and Abstracts of the 6th International Symposium on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis, February 13-15, 2015, Berlin, Germany*, 135 (febrero): S52-55. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(15\)50444-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(15)50444-1).
- Kavousi, Maryam, Chintan S. Desai, Colby Ayers, Roger S. Blumenthal, Matthew J. Budoff, Amir-Abbas Mahabadi, M. Arfan Ikram, et al. 2016. «Prevalence and Prognostic Implications of Coronary Artery Calcification in Low-Risk Women: A Meta-analysis». *JAMA* 316 (20): 2126-34. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.17020>.
- Kennedy, R., C. Case, R. Fathi, D. Johnson, N. Isbel, y T. H. Marwick. 2001. «Does Renal Failure Cause an Atherosclerotic Milieu in Patients with End-Stage Renal Disease?» *The American Journal of Medicine* 110 (3): 198-204. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00695-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00695-1).
- Ketelhuth, Daniel F.J., y Göran K. Hansson. 2016. «Adaptive Response of T and B Cells in Atherosclerosis». *Circulation Research* 118 (4): 668-78. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306427>.
- Khafagy, Rana, y Satya Dash. 2021. «Obesity and Cardiovascular Disease: The Emerging Role of Inflammation». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.768119>.
- Khan, Tahir H, Falahat A Farooqui, y Khusrow Niazi. 2008. «Critical Review of the Ankle Brachial Index». *Current Cardiology Reviews* 4 (2): 101-6. <https://doi.org/10.2174/157340308784245810>.
- Knuuti, Juhani, William Wijns, Antti Saraste, Davide Capodanno, Emanuele Barbato, Christian Funck-Brentano, Eva Prescott, et al. 2020. «2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)». *European Heart Journal* 41 (3): 407-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.

- Koga, Masatoshi, Kazunori Toyoda, Kazuo Minematsu, Masahiro Yasaka, Yoji Nagai, Shiro Aoki, Tomohisa Nezu, et al. 2018. «Long-Term Effect of Pravastatin on Carotid Intima–Media Complex Thickness». *Stroke* 49 (1): 107-13. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018387>.
- Kotseva, Kornelia, Guy De Backer, Dirk De Bacquer, Lars Rydén, Arno Hoes, Diederick Grobbee, Aldo Maggioni, et al. 2021. «Primary Prevention Efforts Are Poorly Developed in People at High Cardiovascular Risk: A Report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V Survey in 16 European Countries». *European Journal of Preventive Cardiology* 28 (4): 370-79. <https://doi.org/10.1177/2047487320908698>.
- Künzli, Nino, Michael Jerrett, Raquel Garcia-Esteban, Xavier Basagaña, Bernardo Beckermann, Frank Gilliland, Merce Medina, John Peters, Howard N. Hodis, y Wendy J. Mack. 2010. «Ambient Air Pollution and the Progression of Atherosclerosis in Adults». *PLOS ONE* 5 (2): e9096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009096>.
- Kupcikova, Zuzana, Daniela Fecht, Rema Ramakrishnan, Charlotte Clark, y Yutong Samuel Cai. 2021. «Road traffic noise and cardiovascular disease risk factors in UK Biobank». *European Heart Journal* 42 (21): 2072-84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab121>.
- Lagraauw, H. Maxime, Johan Kuiper, y Ilze Bot. 2015. «Acute and chronic psychological stress as risk factors for cardiovascular disease: Insights gained from epidemiological, clinical and experimental studies». *Brain, Behavior, and Immunity* 50 (noviembre): 18-30. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.08.007>.
- Laurent, Stephane, Gilles Chatellier, Michel Azizi, David Calvet, Gabriel Choukroun, Nicolas Danchin, Pascal Delsart, et al. 2021. «SPARTE Study: Normalization of Arterial Stiffness and Cardiovascular Events in Patients With Hypertension at Medium to Very High Risk». *Hypertension* 78 (4): 983-95. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17579>.
- Laurent, Stephane, John Cockcroft, Luc Van Bortel, Pierre Boutouyrie, Cristina Giannattasio, Daniel Hayoz, Bruno Pannier, et al. 2006. «Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications». *European Heart Journal* 27 (21): 2588-2605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>.
- Lee, A.j., J.f. Price, M.j. Russell, F.b. Smith, M.c.w. van Wijk, y F.g.r. Fowkes. 2004. «Improved Prediction of Fatal Myocardial Infarction Using the Ankle Brachial Index in Addition to Conventional Risk Factors». *Circulation* 110 (19): 3075-80. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000143102.38256.DE>.
- Lee, I.-Min, Eric J. Shiroma, Felipe Lobelo, Pekka Puska, Steven N. Blair, y Peter T. Katzmarzyk. 2012. «Effect of Physical Inactivity on Major Non-Communicable Diseases Worldwide: An Analysis of Burden of Disease and Life Expectancy». *The Lancet* 380 (9838): 219-29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61031-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61031-9).
- Lee, Sang-Rok, Anand Prasad, Yun-Seok Choi, Chao Xing, Paul Clopton, Joseph L. Witztum, y Sotirios Tsimikas. 2017. «LPA Gene, Ethnicity, and Cardiovascular Events». *Circulation* 135 (3): 251-63. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024611>.
- Leibowitz, Joshua Otto. 1970. *The History of Coronary Heart Disease*. University of California Press.

- Lelieveld, Jos, Klaus Klingmüller, Andrea Pozzer, Ulrich Pöschl, Mohammed Fnais, Andreas Daiber, y Thomas Münzel. 2019. «Cardiovascular disease burden from ambient air pollution in Europe reassessed using novel hazard ratio functions». *European Heart Journal* 40 (20): 1590-96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz135>.
- Lewington S., y Clarke R. 2002. «Age-Specific Relevance of Usual Blood Pressure to Vascular Mortality: A Meta-Analysis of Individual Data for One Million Adults in 61 Prospective Studies». *The Lancet* 360 (9349): 1903-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8).
- Li, H, M I Cybulsky, M A Gimbrone, y P Libby. 1993. «An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium.» *Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology* 13 (2): 197-204. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.13.2.197>.
- Li, Jian, y Johannes Siegrist. 2012. «Physical Activity and Risk of Cardiovascular Disease—A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 9 (2): 391-407. <https://doi.org/10.3390/ijerph9020391>.
- Libby, Peter. 2013a. «Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy». *New England Journal of Medicine* 368 (21): 2004-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1216063>.
- . 2013b. «Collagenases and Cracks in the Plaque». *The Journal of Clinical Investigation* 123 (8): 3201-3. <https://doi.org/10.1172/JCI67526>.
- . 2021. «The Changing Landscape of Atherosclerosis». *Nature* 592 (7855): 524-33. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>.
- Libby, Peter, Julie E. Buring, Lina Badimon, Göran K. Hansson, John Deanfield, Márcio Sommer Bittencourt, Lale Tokgözoğlu, y Eldrin F. Lewis. 2019. «Atherosclerosis». *Nature Reviews Disease Primers* 5 (1): 1-18. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>.
- Libby, Peter, y Göran K. Hansson. 2015. «Inflammation and Immunity in Diseases of the Arterial Tree». *Circulation Research* 116 (2): 307-11. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.301313>.
- . 2019. «From Focal Lipid Storage to Systemic Inflammation». *Journal of the American College of Cardiology* 74 (12): 1594-1607. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.061>.
- Libby, Peter, Andrew H. Lichtman, y Göran K. Hansson. 2013. «Immune Effector Mechanisms Implicated in Atherosclerosis: From Mice to Humans». *Immunity* 38 (6): 1092-1104. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.06.009>.
- Libby, Peter, Gerard Pasterkamp, Filippo Crea, y Ik-Kyung Jang. 2019. «Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes». *Circulation Research* 124 (1): 150-60. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311098>.
- Libby, Peter, Paul M. Ridker, y Göran K. Hansson. 2011. «Progress and Challenges in Translating the Biology of Atherosclerosis». *Nature* 473 (7347): 317-25. <https://doi.org/10.1038/nature10146>.
- Lind, Lars. 2020. «Effect of New Statin Treatment on Carotid Artery Intima-Media Thickness: A Real-Life Observational Study over 10 Years». *Atherosclerosis* 306 (agosto): 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.012>.

- Llisteri Caro, JL, Rodríguez Roca Gc, Alonso Moreno Fj, Lou Arnal S, Divisón Garrote Ja, Santos Rodríguez Ja, Raber Béjar A, de Castellar Sansó R, Ruilope Urioste Lm, y Banegas Banegas Jr. 2004. «[Blood Pressure Control in Spanish Hypertensive Patients in Primary Health Care Centres. PRESCAP 2002 Study]». *Medicina Clinica* 122 (5). [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(04\)74183-4](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(04)74183-4).
- Llorente-Cortés, Vicenta, José Martínez-González, y Lina Badimon. 2000. «LDL Receptor-Related Protein Mediates Uptake of Aggregated LDL in Human Vascular Smooth Muscle Cells». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 20 (6): 1572-79. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.6.1572>.
- Lluberas, Natalia. 2019. «Score de calcio coronario en la estratificación de riesgo cardiovascular». *Revista Uruguaya de Cardiología* 34 (3): 283-304. <https://doi.org/10.29277/cardio.34.3.23>.
- López-Melgar, Beatriz, Leticia Fernández-Friera, Belén Oliva, José Manuel García-Ruiz, Fátima Sánchez-Cabo, Héctor Bueno, José María Mendiguren, et al. 2020. «Short-Term Progression of Multiterritorial Subclinical Atherosclerosis». *Journal of the American College of Cardiology* 75 (14): 1617-27. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.026>.
- Lorenz, Matthias W., Stefan von Kegler, Helmuth Steinmetz, Hugh S. Markus, y Matthias Sitzer. 2006. «Carotid Intima-Media Thickening Indicates a Higher Vascular Risk across a Wide Age Range: Prospective Data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS)». *Stroke* 37 (1): 87-92. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000196964.24024.ea>.
- Lorenz, Matthias W., Carolin Schaefer, Helmuth Steinmetz, y Matthias Sitzer. 2010. «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* 31 (16): 2041-48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq189>.
- Lotta, Luca A., Pawan Gulati, Felix R. Day, Felicity Payne, Halit Ongen, Martijn van de Bunt, Kyle J. Gaulton, et al. 2017. «Integrative Genomic Analysis Implicates Limited Peripheral Adipose Storage Capacity in the Pathogenesis of Human Insulin Resistance». *Nature Genetics* 49 (1): 17-26. <https://doi.org/10.1038/ng.3714>.
- Lu, Yunyan, y Tian Lan. 2022. «Global, Regional, and National Burden of Hypertensive Heart Disease during 1990–2019: An Analysis of the Global Burden of Disease Study 2019». *BMC Public Health* 22 (1): 841. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13271-0>.
- Luo, Xing, Ying Lv, Xiaoxuan Bai, Jinyu Qi, Xiuzhu Weng, Shaoyu Liu, Xiaoyi Bao, Haibo Jia, y Bo Yu. 2021. «Plaque Erosion: A Distinctive Pathological Mechanism of Acute Coronary Syndrome». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.711453>.
- Mach, François, Colin Baigent, Alberico L Catapano, Konstantinos C Koskinas, Manuela Casula, Lina Badimon, M John Chapman, et al. 2020. «2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)». *European Heart Journal* 41 (1): 111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.

- Mahmood, Syed S., Daniel Levy, Ramachandran S. Vasan, y Thomas J. Wang. 2014. «The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Disease: A Historical Perspective». *The Lancet* 383 (9921): 999-1008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3).
- Malek, Adel M., Seth L. Alper, y Seigo Izumo. 1999. «Hemodynamic Shear Stress and Its Role in Atherosclerosis». *JAMA* 282 (21): 2035-42. <https://doi.org/10.1001/jama.282.21.2035>.
- Man, Joshua J., Joshua A. Beckman, y Iris Z. Jaffe. 2020. «Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis». *Circulation Research* 126 (9): 1297. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315930>.
- Mancera-Romero, J., M. A. Sánchez-Chaparro, J. Rioja, M. J. Ariza, G. Olivecrona, P. González-Santos, y P. Valdivielso. 2013. «Fasting Apolipoprotein B48 Is a Marker for Peripheral Arterial Disease in Type 2 Diabetes». *Acta Diabetologica* 50 (3): 383-89. <https://doi.org/10.1007/s00592-012-0434-x>.
- Mancia, Giuseppe, Reinhold Kreutz, Mattias Brünstorm, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis Clement, et al. 2023. «2023 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension». *Journal of Hypertension*. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>.
- Maniar, Yash, Roger S. Blumenthal, y Abdulhamied Alfaddagh. 2022. «The Role of Coronary Artery Calcium in Allocating Pharmacotherapy for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: The ABCs of CAC». *Clinical Cardiology* 45 (11): 1107-13. <https://doi.org/10.1002/clc.23918>.
- Martín Borge, Virginia, Lucrecia Herranz de la Morena, Inés Castro Dufourny, y Luis Felipe Pallardo Sánchez. 2008. «Arteriopatía periférica en el paciente diabético: utilidad del índice dedo-brazo». *Medicina Clínica* 130 (16): 611-12. <https://doi.org/10.1157/13120340>.
- Masana, Lluís, y Núria Plana. 2019. «Update of Therapeutic Planning Tables Oriented towards Obtaining Therapeutic Objectives». *Clínica e Investigación En Arteriosclerosis (English Edition)* 31 (6): 271-77. <https://doi.org/10.1016/j.artere.2019.10.001>.
- Matheus, Alessandra Saldanha de Mattos, Lucianne Righeti Monteiro Tannus, Roberta Arnoldi Cobas, Catia C. Sousa Palma, Carlos Antonio Negrato, y Marília de Brito Gomes. 2013. «Impact of Diabetes on Cardiovascular Disease: An Update». *International Journal of Hypertension* 2013 (marzo): e653789. <https://doi.org/10.1155/2013/653789>.
- Mattace-Raso, Francesco U.S., Tischa J.M. van der Cammen, Albert Hofman, Nicole M. van Popele, Michiel L. Bos, Maarten A.D.H. Schalekamp, Roland Asmar, et al. 2006. «Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke». *Circulation* 113 (5): 657-63. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235>.
- Mendis, S., P. Puska, y B. Norrving. 2011. «Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control.» *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20123402600>.
- Menéndez, Edelmiro, Elías Delgado, Francisco Fernández-Vega, Miguel A. Prieto, Elena Bordiú, Alfonso Calle, Rafael Carmena, et al. 2016. «Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control of Hypertension in Spain. Results of the Di@bet.Es Study». *Revista Española de*

- Cardiología (English Edition)* 69 (6): 572-78.  
<https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.11.034>.
- Meyer, Andreas Alexander, Günther Kundt, Michael Steiner, Peter Schuff-Werner, y Wolfgang Kienast. 2006. «Impaired Flow-Mediated Vasodilation, Carotid Artery Intima-Media Thickening, and Elevated Endothelial Plasma Markers in Obese Children: The Impact of Cardiovascular Risk Factors». *Pediatrics* 117 (5): 1560-67.  
<https://doi.org/10.1542/peds.2005-2140>.
- Miller, Yury I., Soo-Ho Choi, Philipp Wiesner, Longhou Fang, Richard Harkewicz, Karsten Hartvigsen, Agnès Boullier, et al. 2011. «Oxidation-Specific Epitopes Are Danger-Associated Molecular Patterns Recognized by Pattern Recognition Receptors of Innate Immunity». *Circulation Research* 108 (2): 235-48.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223875>.
- Mills, Katherine T., Andrei Stefanescu, y Jiang He. 2020. «The Global Epidemiology of Hypertension». *Nature Reviews Nephrology* 16 (4): 223-37. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>.
- Mitchell, Gary F., Shih-Jen Hwang, Ramachandran S. Vasan, Martin G. Larson, Michael J. Pencina, Naomi M. Hamburg, Joseph A. Vita, Daniel Levy, y Emelia J. Benjamin. 2010. «Arterial Stiffness and Cardiovascular Events». *Circulation* 121 (4): 505-11.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655>.
- Mohler III, Emile R. 2003. «Peripheral Arterial Disease: Identification and Implications». *Archives of Internal Medicine* 163 (19): 2306-14.  
<https://doi.org/10.1001/archinte.163.19.2306>.
- Mostaza, J. M., X. Pintó, P. Armario, L. Masana, J. T. Real, P. Valdivielso, T. Arrobas-Velilla, et al. 2022. «SEA 2022 standards for the comprehensive control of cardiovascular risk». *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis (English Edition)* 34 (3): 130-79.  
<https://doi.org/10.1016/j.artere.2022.06.002>.
- Mostaza, JM, Carlos Lahoz, Miguel A. Salinero-Fort, Fernando Laguna, Eva Estirado, Francisca García-Iglesias, Teresa González Alegre, Concesa Sabín, Silvia López, y Victor Cornejo. 2018. «Risk Factors Associated with the Carotid Intima-Media Thickness and Plaques: ESPREDIA Study». *Clínica e Investigación En Arteriosclerosis (English Edition)* 30 (2): 49-55. <https://doi.org/10.1016/j.artere.2018.03.001>.
- Mostofsky, Elizabeth, Elizabeth Anne Penner, y Murray A. Mittelman. 2014. «Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis†». *European Heart Journal* 35 (21): 1404-10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu033>.
- Muller, J E, G H Tofler, y P H Stone. 1989. «Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease.» *Circulation* 79 (4): 733-43.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.79.4.733>.
- Münzel, Thomas, Tommaso Gori, Wolfgang Babisch, y Mathias Basner. 2014. «Cardiovascular effects of environmental noise exposure». *European Heart Journal* 35 (13): 829-36.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu030>.
- Münzel, Thomas, Frank P. Schmidt, Sebastian Steven, Johannes Herzog, Andreas Daiber, y ørensen Mette S. 2018. «Environmental Noise and the Cardiovascular System». *Journal of the American College of Cardiology* 71 (6): 688-97.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.015>.

- Münzel, Thomas, Mette Sørensen, Tommaso Gori, Frank P. Schmidt, Xiaoquan Rao, Jeffrey Brook, Lung Chi Chen, Robert D. Brook, y Sanjay Rajagopalan. 2017. «Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part I—epidemiologic evidence supporting a role for noise and air pollution and effects of mitigation strategies». *European Heart Journal* 38 (8): 550-56. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw269>.
- Musunuru, Kiran, y Sekar Kathiresan. 2016. «Surprises From Genetic Analyses of Lipid Risk Factors for Atherosclerosis». *Circulation Research* 118 (4): 579-85. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306398>.
- Nambi, Vijay, Lloyd Chambless, Aaron R. Folsom, Max He, Yijuan Hu, Tom Mosley, Kelly Volcik, Eric Boerwinkle, y Christie M. Ballantyne. 2010. «Carotid Intima-Media Thickness and Presence or Absence of Plaque Improves Prediction of Coronary Heart Disease Risk». *Journal of the American College of Cardiology* 55 (15): 1600-1607. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.075>.
- Nardi, Valentina, Federico Franchi, Megha Prasad, Erica M. Fatica, Mariam P. Alexander, Melanie C. Bois, Josephine Lam, et al. 2022. «Uric Acid Expression in Carotid Atherosclerotic Plaque and Serum Uric Acid Are Associated With Cerebrovascular Events». *Hypertension* 79 (8): 1814-23. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19247>.
- Narkiewicz, Krzysztof, y Josep Redon. 2013. «2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension».
- Navab, Mohamad, G. M. Ananthramiah, Srinivasa T. Reddy, Brian J. Van Lenten, Benjamin J. Ansell, Gregg C. Fonarow, Kambiz Vahabzadeh, et al. 2004. «Thematic Review Series: The Pathogenesis of Atherosclerosis The Oxidation Hypothesis of Atherogenesis: The Role of Oxidized Phospholipids and HDL». *Journal of Lipid Research* 45 (6): 993-1007. <https://doi.org/10.1194/jlr.R400001-JLR200>.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), y Magdalena Muc Da Encarnacao. 2017. «Worldwide Trends in Body-Mass Index, Underweight, Overweight, and Obesity from 1975 to 2016: A Pooled Analysis of 2416 Population-Based Measurement Studies in 128.9 Million Children, Adolescents, and Adults». *Lancet* 390 (10113). <https://oro.open.ac.uk/86927/>.
- Newman, Jonathan D., Arthur Z. Schwartzbard, Howard S. Weintraub, Ira J. Goldberg, y Jeffrey S. Berger. 2017. «Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus». *Journal of the American College of Cardiology* 70 (7): 883-93. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.001>.
- Nicholson, Amanda, Hannah Kuper, y Harry Hemingway. 2006. «Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies». *European Heart Journal* 27 (23): 2763-74. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl338>.
- Odden, Michelle C., Laura M. Yee, Alice M. Arnold, Jason L. Sanders, Calvin Hirsch, Christopher deFilippi, Jorge R. Kizer, Marco Inzitari, y Anne B. Newman. 2014. «Subclinical Vascular Disease Burden and Longer Survival». *Journal of the American Geriatrics Society* 62 (9): 1692-98. <https://doi.org/10.1111/jgs.13018>.
- Ogata, Soshiro, Makoto Watanabe, Yoshihiro Kokubo, Aya Higashiyama, Yoko M. Nakao, Misa Takegami, Kunihiro Nishimura, et al. 2019.

- «Longitudinal Trajectories of Fasting Plasma Glucose and Risks of Cardiovascular Diseases in Middle Age to Elderly People Within the General Japanese Population: The Suita Study». *Journal of the American Heart Association* 8 (3): e010628. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010628>.
- O'Leary, Daniel H., Joseph F. Polak, Richard A. Kronmal, Teri A. Manolio, Gregory L. Burke, y Sidney K. Wolfson. 1999. «Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults». *New England Journal of Medicine* 340 (1): 14-22. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901073400103>.
- O'Rourke, Michael, y Edward D. Frohlich. 1999. «Pulse Pressure». *Hypertension* 34 (3): 372-74. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.34.3.372>.
- Packer, Milton. 2018. «Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium». *Journal of the American College of Cardiology* 71 (20): 2360-72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.509>.
- Papamichael, Christos M, John P Lekakis, Kimon S Stamatelopoulos, Theodoros G Papaioannou, Maria K Alevizaki, Adriana T Cimponeriu, John E Kanakakis, Aggeliki Papapanagiotou, Anastasios Th Kalofoutis, y Stamatios F Stamatelopoulos. 2000. «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* 86 (6): 615-18. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)01038-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01038-9).
- Pedersen, Susanne S, Roland von Känel, Phillip J Tully, y Johan Denollet. 2017. «Psychosocial Perspectives in Cardiovascular Disease». *European Journal of Preventive Cardiology* 24 (3\_suppl): 108-15. <https://doi.org/10.1177/2047487317703827>.
- Pencina, Karol M., George Thanassoulis, John T. Wilkins, Ramachandran S. Vasan, Ann Marie Navar, Eric D. Peterson, Michael J. Pencina, y Allan D. Sniderman. 2019. «Trajectories of Non-HDL Cholesterol Across Midlife». *Journal of the American College of Cardiology* 74 (1): 70-79. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.047>.
- Pérez-Villacastín, Julian, y Carlos Macaya. 2021. «Mortalidad cardiovascular en España en 2020.» 2021. <https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/13104-coincidiendo-con-la-pandemia-la-mortalidad-cardiovascular-vuelve-a-crecer>.
- Pickup, J. C., M. B. Mattock, G. D. Chusney, y D. Burt. 1997. «NIDDM as a Disease of the Innate Immune System: Association of Acute-Phase Reactants and Interleukin-6 with Metabolic Syndrome X». *Diabetologia* 40 (11): 1286-92. <https://doi.org/10.1007/s001250050822>.
- Piepoli, Massimo F, y Arno W Hoes. 2016. «Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica». 2016. <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893216304146>.
- Polak, Joseph F., Michael J. Pencina, Karol M. Pencina, Christopher J. O'Donnell, Philip A. Wolf, y Ralph B. D'Agostino. 2011. «Carotid-Wall Intima-Media Thickness and Cardiovascular Events». *New England Journal of Medicine* 365 (3): 213-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012592>.

- Polak, Joseph F., Moyses Szklo, Richard A. Kronmal, Gregory L. Burke, Steven Shea, Anna E. H. Zavodni, y Daniel H. O'Leary. 2013. «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* 2 (2): e000087. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000087>.
- Pontremoli, Roberto, Maura Ravera, Gian Paolo Bezante, Francesca Viazzi, Clizia Nicoletta, Valeria Berruti, Giovanna Leoncini, et al. 1999. «Left Ventricular Geometry and Function in Patients with Essential Hypertension and Microalbuminuria». *Journal of Hypertension* 17 (7): 993.
- Powles, John, Saman Fahimi, Renata Micha, Shahab Khatibzadeh, Peilin Shi, Majid Ezzati, Rebecca E. Engell, et al. 2013. «Global, Regional and National Sodium Intakes in 1990 and 2010: A Systematic Analysis of 24 h Urinary Sodium Excretion and Dietary Surveys Worldwide». *BMJ Open* 3 (12): e003733. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003733>.
- Poznyak, Anastasia V., Nikolay K. Sadykhov, Andrey G. Kartuesov, Evgeny E. Borisov, Alexandra A. Melnichenko, Andrey V. Grechko, y Alexander N. Orekhov. 2022. «Hypertension as a risk factor for atherosclerosis: Cardiovascular risk assessment». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.959285>.
- Prati, Patrizio, Diego Vanuzzo, Marco Casaroli, Giovanni Bader, Lucio Mos, Lorenza Pilotto, Luigi Canciani, Maurizio Ruscio, y Pierre-Jean Touboul. 2006. «Determinants of Carotid Plaque Occurrence: A Long-Term Prospective Population Study: the San Daniele Project». *Cerebrovascular Diseases* 22 (5-6): 416-22. <https://doi.org/10.1159/000094993>.
- Preston, Emma, Mary R. Ellis, Elena Kulinskaya, Alun H. Davies, y Edwina A. Brown. 2005. «Association between Carotid Artery Intima-Media Thickness and Cardiovascular Risk Factors in CKD». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 46 (5): 856-62. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.07.048>.
- Pujades-Rodriguez, Mar, Adam Timmis, Dimitris Stogiannis, Eleni Rapsomaniki, Spiros Denaxas, Anoop Shah, Gene Feder, Mika Kivimaki, y Harry Hemingway. 2014. «Socioeconomic Deprivation and the Incidence of 12 Cardiovascular Diseases in 1.9 Million Women and Men: Implications for Risk Prediction and Prevention». *PLOS ONE* 9 (8): e104671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104671>.
- Que, Xuchu, Ming-Yow Hung, Calvin Yeang, Ayelet Gonen, Thomas A. Prohaska, Xiaoli Sun, Cody Diehl, et al. 2018. «Oxidized Phospholipids Are Proinflammatory and Proatherogenic in Hypercholesterolaemic Mice». *Nature* 558 (7709): 301-6. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0198-8>.
- Quillard, Thibaut, Haniel Alves Araújo, Gregory Franck, Eugenia Shvartz, Galina Sukhova, y Peter Libby. 2015. «TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion». *European Heart Journal* 36 (22): 1394-1404. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv044>.
- Rafaj, Peter, Gregor Kiesewetter, Timur Gül, Wolfgang Schöpp, Janusz Cofala, Zbigniew Klimont, Pallav Purohit, et al. 2018. «Outlook for clean air in

- the context of sustainable development goals». *Global Environmental Change* 53 (noviembre): 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.gloenvcha.2018.08.008>.
- Raggi, Paolo, y James H. Stein. 2020. «Carotid Intima-Media Thickness Should Not Be Referred to as Subclinical Atherosclerosis: A Recommended Update to the Editorial Policy at Atherosclerosis». *Atherosclerosis* 312 (noviembre): 119-20. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.015>.
- Rahimi, Kazem, Zeinab Bidel, Milad Nazarzadeh, Emma Copland, Dexter Canoy, Rema Ramakrishnan, Ana-Catarina Pinho-Gomes, et al. 2021. «Pharmacological Blood Pressure Lowering for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease across Different Levels of Blood Pressure: An Individual Participant-Level Data Meta-Analysis». *The Lancet* 397 (10285): 1625-36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00590-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00590-0).
- Ramírez, José Manuel, Antonio López, y Diego Gutiérrez. 2021. *Ecografía vascular. Ecografía en atención primaria: Guía de práctica clínica. 2ª edición*. Granada: Fundación SAMFyC.
- Ramírez, José Manuel, Antonio López, y Juan Carlos Villalobos. 2013. *Utilidad de la ecografía carotídea en la estratificación del riesgo cardiovascular: aplicabilidad en atención primaria*. Málaga: J.M. Ramírez.
- Ramírez Torres, José Manuel, Antonio López Téllez, Pedro Valdivielso, y Miguel Ángel Barbancho Fernández. 2019. «Evaluación de la carga aterosclerótica en hipertensos con prediabetes». *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 31 (4): 160-65. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.01.003>.
- Ray, Kausik K., Bart Molemans, W. Marieke Schoonen, Periklis Giovas, Sarah Bray, Gaia Kiru, Jennifer Murphy, et al. 2021. «EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: The DA VINCI Study». *European Journal of Preventive Cardiology* 28 (11): 1279-89. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>.
- Redactores, Grupo de, Grupo de Redactores, Alberto Martínez-Castelao, José L. Górriz-Teruel, Jordi Bover-Sanjuán, Julián Segura-de la Morena, Jesús Cebollada, et al. 2014. «Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica». *Nefrología* 34 (2): 243-62. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12455>.
- Ridker, Paul M. 2016. «A Test in Context». *Journal of the American College of Cardiology* 67 (6): 712-23. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.037>.
- Rioboó, Enrique Martín, C. Brotons Cuixart, y A. García. 2023. «Luces y sombras de la Guía Europea ESC-2021 de Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica». *Rev Esp Salud Pública* 97.
- Robbins, Clinton S., Ingo Hilgendorf, Georg F. Weber, Igor Theurl, Yoshiko Iwamoto, Jose-Luiz Figueiredo, Rostic Gorbatov, et al. 2013. «Local Proliferation Dominates Lesional Macrophage Accumulation in Atherosclerosis». *Nature Medicine* 19 (9): 1166-72. <https://doi.org/10.1038/nm.3258>.
- Roest, Annelieke M., Elisabeth J. Martens, Jonge Peter de, y Johan Denollet. 2010. «Anxiety and Risk of Incident Coronary Heart Disease». *Journal of the American College of Cardiology* 56 (1): 38-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.034>.

- Roman, Mary J, Thomas G Pickering, Joseph E Schwartz, Riccardo Pini, y Richard B Devereux. 1995. «Association of Carotid Atherosclerosis and Left Ventricular Hypertrophy». *Journal of the American College of Cardiology* 25 (1): 83-90. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00316-I](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00316-I).
- Ros, Á. Lorente, E. A. Rajjoub Al-Mahdi, J. M. Monteagudo Ruiz, y J. L. Zamorano Gómez. 2021. «Atherosclerosis». *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 13 (36): 2063-70. <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.06.010>.
- Rosendorff, Clive, y on behalf of the Writing Committee. 2007. «Hypertension and Coronary Artery Disease: A Summary of the American Heart Association Scientific Statement». *The Journal of Clinical Hypertension* 9 (10): 790-95. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2007.tb00006.x>.
- Roux, Ana V. Diez, Sharon Stein Merkin, Donna Arnett, Lloyd Chambless, Mark Massing, F. Javier Nieto, Paul Sorlie, Moyses Szklo, Herman A. Tyroler, y Robert L. Watson. 2001. «Neighborhood of Residence and Incidence of Coronary Heart Disease». *New England Journal of Medicine* 345 (2): 99-106. <https://doi.org/10.1056/NEJM200107123450205>.
- Rozanski, Alan. 2014. «Behavioral Cardiology». *Journal of the American College of Cardiology* 64 (1): 100-110. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.047>.
- Ruiz, Jessica L., Joshua D. Hutcheson, y Elena Aikawa. 2015. «Cardiovascular calcification: current controversies and novel concepts». *Cardiovascular Pathology* 24 (4): 207-12. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.03.002>.
- Ruiz, Jessica L., Sheldon Weinbaum, Elena Aikawa, y Joshua D. Hutcheson. 2016. «Zooming in on the genesis of atherosclerotic plaque microcalcifications». *The Journal of Physiology* 594 (11): 2915-27. <https://doi.org/10.1113/JP271339>.
- Russo, Giuseppina T., Giovannella Baggio, Maria Chiara Rossi, y Alexandra Kautzky-Willer. 2015. «Type 2 Diabetes and Cardiovascular Risk in Women». *International Journal of Endocrinology* 2015: 832484. <https://doi.org/10.1155/2015/832484>.
- Sabatine, Ms, Giugliano Rp, Keech Ac, Honarpour N, Wiviott Sd, Murphy Sa, Kuder Jf, et al. 2017. «Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease». *The New England Journal of Medicine* 376 (18). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
- Sage, Andrew P., Dimitrios Tsiantoulas, Christoph J. Binder, y Ziad Mallat. 2019. «The Role of B Cells in Atherosclerosis». *Nature Reviews Cardiology* 16 (3): 180-96. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0106-9>.
- Sahli, David, Björn Eliasson, Maria Svensson, Göran Blohmé, Mats Eliasson, Pär Samuelsson, Kristina Öjbrandt, y Jan W. Eriksson. 2004. «Assessment of Toe Blood Pressure Is an Effective Screening Method to Identify Diabetes Patients with Lower Extremity Arterial Disease». *Angiology* 55 (6): 641-51. <https://doi.org/10.1177/00033197040550i605>.
- Sánchez Barrancos, Ignacio Manuel, y Salvador Tranche Iparraguirre. 2015. «Razones para la pertinencia de la ecografía realizada por los médicos

- de familia». *Atención Primaria* 47 (5): 261-63. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2015.04.001>.
- Sánchez-Álvarez, J. E., P. Delgado-Mallén, A. González-Rinne, D. Hernández-Marrero, y V. Lorenzo-Sellares. 2010. «Carotid Ultrasound: Prevention of Heart Disease and Mortality on Haemodialysis». *Nefrología (English Edition)* 30 (4): 427-34. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Mar.10277>.
- Sarma, Shohinee, Sanjeev Sockalingam, y Satya Dash. 2021. «Obesity as a Multisystem Disease: Trends in Obesity Rates and Obesity-Related Complications». *Diabetes, Obesity and Metabolism* 23 (S1): 3-16. <https://doi.org/10.1111/dom.14290>.
- Sarzyńska-Długosz, I., y M. Nowaczenko. 2001. «[Common carotid artery intima-media thickness: the role in evaluation of atherosclerosis progression]». *Neurologia I Neurochirurgia Polska* 35 (6): 1093-1102.
- Saydam, Cihan Durmuş. 2021. «Subclinical Cardiovascular Disease and Utility of Coronary Artery Calcium Score». *IJC Heart & Vasculature* 37 (diciembre): 100909. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100909>.
- Schwartz, Gregory G., P. Gabriel Steg, Michael Szarek, Deepak L. Bhatt, Vera A. Bittner, Rafael Diaz, Jay M. Edelberg, et al. 2018. «Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome». *The New England Journal of Medicine* 379 (22): 2097-2107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. 2021. «SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe». *European Heart Journal* 42 (25): 2439-54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>.
- SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. 2021. «SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions». *European Heart Journal* 42 (25): 2455-67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>.
- Sehestedt, Thomas, Jørgen Jeppesen, Tine W. Hansen, Susanne Rasmussen, Kristian Wachtell, Hans Ibsen, Christian Torp-Pedersen, y Michael H. Olsen. 2012. «Thresholds for Pulse Wave Velocity, Urine Albumin Creatinine Ratio and Left Ventricular Mass Index Using SCORE, Framingham and ESH/ESC Risk Charts». *Journal of Hypertension* 30 (10): 1928. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328356c579>.
- Sehestedt, Thomas, Jørgen Jeppesen, Tine W. Hansen, Kristian Wachtell, Hans Ibsen, Christian Torp-Petersen, Per Hildebrandt, y Michael H. Olsen. 2010. «Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE». *European Heart Journal* 31 (7): 883-91. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp546>.
- Severino, Paolo, Andrea D'Amato, Silvia Prosperi, Michele Magnocavallo, Marco Valerio Mariani, Lucrezia Netti, Lucia Iliaria Birtolo, et al. 2021. «Potential Role of eNOS Genetic Variants in Ischemic Heart Disease Susceptibility and Clinical Presentation». *Journal of Cardiovascular Development and Disease* 8 (9): 116. <https://doi.org/10.3390/jcdd8090116>.
- Shahin, Yousef, Junaid Alam Khan, y Ian Chetter. 2012. «Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors Effect on Arterial Stiffness and Wave Reflections: A Meta-Analysis and Meta-Regression of Randomised

- Controlled Trials». *Atherosclerosis* 221 (1): 18-33. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.005>.
- Shoelson, Steven E., Jongsoo Lee, y Allison B. Goldfine. 2006. «Inflammation and Insulin Resistance». *The Journal of Clinical Investigation* 116 (7): 1793-1801. <https://doi.org/10.1172/JCI29069>.
- Siddiqi, Hasan K., Daniel Kiss, y Daniel Rader. 2015. «HDL-Cholesterol and Cardiovascular Disease: Rethinking Our Approach». *Current Opinion in Cardiology* 30 (5): 536. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000211>.
- Sillesen, Henrik, Samantha Sartori, Benjamin Sandholt, Usman Baber, Roxana Mehran, y Valentin Fuster. 2018. «Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans». *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 19 (9): 1042-50. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex239>.
- Silva, Thiago Luiz Nogueira da, Carlos Henrique Klein, Armando da Rocha Nogueira, Lucia Helena Alvares Salis, Nelson Albuquerque de Souza e Silva, y Katia Vergetti Bloch. 2015. «Cardiovascular Mortality among a Cohort of Hypertensive and Normotensives in Rio de Janeiro - Brazil - 1991-2009». *BMC Public Health* 15 (1): 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1999-4>.
- Silverman, Michael G., Brian A. Ference, Kyungah Im, Stephen D. Wiviott, Robert P. Giugliano, Scott M. Grundy, Eugene Braunwald, y Marc S. Sabatine. 2016. «Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis». *JAMA* 316 (12): 1289-97. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.13985>.
- Simon, Alain, Jérôme Gariépy, Gilles Chironi, Jean-Louis Megnien, y Jaime Levenson. 2002. «Intima-Media Thickness: A New Tool for Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Risk». *Journal of Hypertension* 20 (2): 159.
- Sirtori, Cesare R. 2021. «Carotid IMT and Atherosclerosis: "Calling Things by Name"». *Atherosclerosis* 317 (enero): 67. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.024>.
- Sjouke, Barbara, D. Meeike Kusters, Iris Kindt, Joost Besseling, Joep C. Defesche, Eric J.G. Sijbrands, Jeanine E. Roeters van Lennep, et al. 2015. «Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome». *European Heart Journal* 36 (9): 560-65. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu058>.
- Slager, C. J., J. J. Wentzel, F. J. H. Gijzen, J. C. H. Schuurbijs, A. C. van der Wal, A. F. W. van der Steen, y P. W. Serruys. 2005. «The Role of Shear Stress in the Generation of Rupture-Prone Vulnerable Plaques». *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2 (8): 401-7. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0274>.
- Son, Joung Sik, Seulggie Choi, Kyuwoong Kim, Sung Min Kim, Daein Choi, Gyeongsil Lee, Su-Min Jeong, et al. 2018. «Association of Blood Pressure Classification in Korean Young Adults According to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines With Subsequent Cardiovascular Disease Events». *JAMA* 320 (17): 1783-92. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.16501>.

- Soneji, Samir, Jessica L. Barrington-Trimis, Thomas A. Wills, Adam M. Leventhal, Jennifer B. Unger, Laura A. Gibson, JaeWon Yang, et al. 2017. «Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis». *JAMA Pediatrics* 171 (8): 788-97. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1488>.
- Souza, Russell J. de, Andrew Mente, Adriana Maroleanu, Adrian I. Cozma, Vanessa Ha, Teruko Kishibe, Elizabeth Uleryk, et al. 2015. «Intake of Saturated and Trans Unsaturated Fatty Acids and Risk of All Cause Mortality, Cardiovascular Disease, and Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies». *BMJ* 351 (agosto): h3978. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3978>.
- Spence, J. David. 2020. «IMT Is Not Atherosclerosis». *Atherosclerosis* 312 (noviembre): 117-18. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.016>.
- Stamler, Jeremiah, y James D. Neaton. 2008. «The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)—Importance Then and Now». *JAMA* 300 (11): 1343-45. <https://doi.org/10.1001/jama.300.11.1343>.
- Stein, Russell, Ingrid Hriljac, Jonathan L. Halperin, Susan M. Gustavson, Victoria Teodorescu, y Jeffrey W. Olin. 2006. «Limitation of the Resting Ankle-Brachial Index in Symptomatic Patients with Peripheral Arterial Disease». *Vascular Medicine (London, England)* 11 (1): 29-33. <https://doi.org/10.1191/1358863x06vm663oa>.
- Sultan, Salahaden R., Mohammed Khayat, Bander Almutairi, Abdulhamid Marzouq, Ahmad Albngali, Rawan Abdeen, Adnan A. S. Alahmadi, y Fadi Toonsi. 2023. «B-Mode Ultrasound Characteristics of Carotid Plaques in Symptomatic and Asymptomatic Patients with Low-Grade Stenosis». *PloS One* 18 (9): e0291450. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291450>.
- Sun, Yi-Qian, Stephen Burgess, James R. Staley, Angela M. Wood, Steven Bell, Stephen K. Kaptoge, Qi Guo, et al. 2019. «Body Mass Index and All Cause Mortality in HUNT and UK Biobank Studies: Linear and Non-Linear Mendelian Randomisation Analyses». *BMJ* 364 (marzo): l1042. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1042>.
- Sundquist, Kristina, Marilyn Winkleby, Helena Ahlén, y Sven-Erik Johansson. 2004. «Neighborhood Socioeconomic Environment and Incidence of Coronary Heart Disease: A Follow-up Study of 25,319 Women and Men in Sweden». *American Journal of Epidemiology* 159 (7): 655-62. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh096>.
- Sundström, Johan, Martin Neovius, Per Tynelius, y Finn Rasmussen. 2011. «Association of Blood Pressure in Late Adolescence with Subsequent Mortality: Cohort Study of Swedish Male Conscripts». *BMJ* 342 (febrero): d643. <https://doi.org/10.1136/bmj.d643>.
- Swinburn, Tracy K., Monica S. Hammer, y Richard L. Neitzel. 2015. «Valuing Quiet: An Economic Assessment of U.S. Environmental Noise as a Cardiovascular Health Hazard». *American Journal of Preventive Medicine* 49 (3): 345-53. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.02.016>.
- Tabas, Ira, Guillermo García-Cardena, y Gary K. Owens. 2015. «Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis». *Journal of Cell Biology* 209 (1): 13-22. <https://doi.org/10.1083/jcb.201412052>.

- Tadayon, Shiva, Kremlin Wickramasinghe, y Nick Townsend. 2019. «Examining Trends in Cardiovascular Disease Mortality across Europe: How Does the Introduction of a New European Standard Population Affect the Description of the Relative Burden of Cardiovascular Disease?» *Population Health Metrics* 17 (1): 6. <https://doi.org/10.1186/s12963-019-0187-7>.
- Takano, Masamichi, Shigenobu Inami, Fumiyuki Ishibashi, Kentaro Okamatsu, Koji Seimiya, Takayoshi Ohba, Shunta Sakai, y Kyoichi Mizuno. 2005. «Angioscopic follow-up study of coronary ruptured plaques in nonculprit lesions». *Journal of the American College of Cardiology* 45 (5): 652-58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.077>.
- Terada, Kosei, Takashi Kubo, Takeyoshi Kameyama, Yoshiki Matsuo, Yasushi Ino, Hiroki Emori, Daisuke Higashioka, et al. 2021. «NIRS-IVUS for Differentiating Coronary Plaque Rupture, Erosion, and Calcified Nodule in Acute Myocardial Infarction». *JACC: Cardiovascular Imaging* 14 (7): 1440-50. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.08.030>.
- The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. 2010. «Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'». *European Heart Journal* 31 (19): 2338-50. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq165>.
- Themes, U. F. O. 2019. «Hypertension in Ischemic Heart Disease». *Thoracic Key* (blog). 19 de marzo de 2019. <https://thoracickey.com/hypertension-in-ischemic-heart-disease/>.
- Thomas, David G., Ying Wei, y Alan R. Tall. 2021. «Lipid and Metabolic Syndrome Traits in Coronary Artery Disease: A Mendelian Randomization Study». *Journal of Lipid Research* 62 (enero). <https://doi.org/10.1194/jlr.P120001000>.
- Thrush, Abigail, Timothy Hartshorne, y Abigail Thrush. 2010. *Vascular ultrasound: how, why, and when*. 3rd ed. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone.
- Timmis, Adam, Panos Vardas, Nick Townsend, Aleksandra Torbica, Hugo Katus, Delphine De Smedt, Chris P. Gale, et al. 2022. «European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021». *European Heart Journal* 43 (8): 716-99. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab892>.
- Touboul, PJ, MG Hennerici, S Meairs, H Adams, P Amarenco, N Bornstein, L Csiba, et al. 2012. «Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011): 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)* 34 (4): 290-96. <https://doi.org/10.1159/000343145>.
- Tschiderer, Lena, Lisa Seekircher, Raffaele Izzo, Costantino Mancusi, Maria V. Manzi, Damiano Baldassarre, Mauro Amato, et al. 2023. «Association of Intima-Media Thickness Measured at the Common Carotid Artery With Incident Carotid Plaque: Individual Participant Data Meta-Analysis of 20 Prospective Studies». *Journal of the American Heart Association* 12 (12): e027657. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027657>.

- Tsimikas, Sotirios. 2017. «A Test in Context: Lipoprotein(a)». *Journal of the American College of Cardiology* 69 (6): 692-711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>.
- Tsujimoto, Tetsuro, y Hiroshi Kajio. 2017. «Abdominal Obesity Is Associated With an Increased Risk of All-Cause Mortality in Patients With HFpEF». *Journal of the American College of Cardiology* 70 (22): 2739-49. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1111>.
- US Preventive Services Task Force. 2021. «Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement». *JAMA* 325 (3): 265-79. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.25019>.
- Valdivielso, José M., Diego Rodríguez-Puyol, Julio Pascual, Clara Barrios, Marcelino Bermúdez-López, María Dolores Sánchez-Niño, María Pérez-Fernández, y Alberto Ortiz. 2019. «Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 39 (10): 1938-66. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312705>.
- Valdivielso, P., S. Puerta, J. Rioja, I. Alonso, M. J. Ariza, M. A. Sánchez-Chaparro, R. Palacios, y P. González-Santos. 2010. «Postprandial Apolipoprotein B48 Is Associated with Asymptomatic Peripheral Arterial Disease: A Study in Patients with Type 2 Diabetes and Controls». *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 411 (5-6): 433-37. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.12.022>.
- Vasan, Ramachandran S., Rebecca J. Song, Vanessa Xanthakis, Alexa Beiser, Charles DeCarli, Gary F. Mitchell, y Sudha Seshadri. 2022. «Hypertension-Mediated Organ Damage: Prevalence, Correlates, and Prognosis in the Community». *Hypertension* 79 (3): 505-15. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18502>.
- Vicenzini, Edoardo, Maria Chiara Ricciardi, Francesco Puccinelli, Marta Altieri, Nicola Vanacore, Vittorio Di Piero, y Gian Luigi Lenzi. 2007. «Common Carotid Artery Intima-Media Thickness Determinants in a Population Study». *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 26 (4): 427-32; quiz 434. <https://doi.org/10.7863/jum.2007.26.4.427>.
- Vienneau, Danielle, Christian Schindler, Laura Perez, Nicole Probst-Hensch, y Martin Röösli. 2015. «The relationship between transportation noise exposure and ischemic heart disease: A meta-analysis». *Environmental Research* 138 (abril): 372-80. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.02.023>.
- Visseren, Frank L J, François Mach, Yvo M Smulders, David Carballo, Konstantinos C Koskinas, Maria Bäck, Athanase Benetos, et al. 2021. «2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)». *European Heart Journal* 42 (34): 3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
- Vlachopoulos, Charalambos, Konstantinos Aznaouridis, y Christodoulos Stefanadis. 2010. «Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Journal of the American College of Cardiology* 55 (13): 1318-27. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061>.

- Voight, Benjamin F., Gina M. Peloso, Marju Orho-Melander, Ruth Frikke-Schmidt, Maja Barbalic, Majken K. Jensen, George Hindy, et al. 2012a. «Plasma HDL Cholesterol and Risk of Myocardial Infarction: A Mendelian Randomisation Study». *The Lancet* 380 (9841): 572-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60312-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60312-2).
- . 2012b. «Plasma HDL Cholesterol and Risk of Myocardial Infarction: A Mendelian Randomisation Study». *The Lancet* 380 (9841): 572-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60312-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60312-2).
- Weitz JI et al. 1996. «Diagnosis and Treatment of Chronic Arterial Insufficiency of the Lower Extremities: A Critical Review | Circulation». 1996. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.94.11.3026>.
- Welsh, Sharma, y Solveig. 2011. «Consumption of Added Sugars and Indicators of Cardiovascular Disease Risk Among US Adolescents | Circulation». 2011. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972166>.
- Whincup, Peter H., Julie A. Gilg, Jonathan R. Emberson, Martin J. Jarvis, Colin Feyerabend, Andrew Bryant, Mary Walker, y Derek G. Cook. 2004. «Passive Smoking and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: Prospective Study with Cotinine Measurement». *BMJ* 329 (7459): 200-205. <https://doi.org/10.1136/bmj.38146.427188.55>.
- «WHO Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Smoking 2000-2025 - Second Edition». s. f. Accedido 4 de julio de 2023. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241514170>.
- Willeit, Peter, Lena Tschiederer, Elias Allara, Kathrin Reuber, Lisa Seekircher, Lu Gao, Ximing Liao, et al. 2020. «Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk». *Circulation* 142 (7): 621-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046361>.
- Williams, Bryan, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis Clement, et al. 2018. «2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension». *Blood Pressure* 27 (6): 314-40. <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1527177>.
- Winkleby, Marilyn, Kristina Sundquist, y Catherine Cubbin. 2007. «Inequities in CHD Incidence and Case Fatality by Neighborhood Deprivation». *American Journal of Preventive Medicine* 32 (2): 97-106. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2006.10.002>.
- Wolach, Ofir, Rob S. Sellar, Kimberly Martinod, Deya Cherpokova, Marie McConkey, Ryan J. Chappell, Alexander J. Silver, et al. 2018. «Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms». *Science Translational Medicine* 10 (436): eaan8292. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan8292>.
- Wong, Kelvin KL, Pongpat Thavornpattanapong, Sherman CP Cheung, Zhonghua Sun, y Jiyuan Tu. 2012. «Effect of Calcification on the Mechanical Stability of Plaque Based on a Three-Dimensional Carotid Bifurcation Model». *BMC Cardiovascular Disorders* 12 (1): 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-12-7>.

- Wood, Angela M., Stephen Kaptoge, Adam S. Butterworth, Peter Willeit, Samantha Warnakula, Thomas Bolton, Ellie Paige, et al. 2018. «Risk Thresholds for Alcohol Consumption: Combined Analysis of Individual-Participant Data for 599 912 Current Drinkers in 83 Prospective Studies». *The Lancet* 391 (10129): 1513-23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30134-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30134-X).
- World Health Organization. 2016. «Ambient Air Pollution: A Global Assessment of Exposure and Burden of Disease». 2016. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241511353>.
- . 2021. «Alcohol Use EURO». 2021. <https://www.who.int/europe/health-topics/alcohol>.
- . 2023a. «Mean Total Cholesterol (Crude Estimate)». 2023. [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/mean-total-cholesterol-\(crude-estimate\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/mean-total-cholesterol-(crude-estimate)).
- . 2023b. «Raised Fasting Blood Glucose ( $\geq 7.0$  Mmol/L)(Age-Standardized Estimate)». 2023. [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/raised-fasting-blood-glucose-\(7-0-mmol-l\)\(age-standardized-estimate\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/raised-fasting-blood-glucose-(7-0-mmol-l)(age-standardized-estimate)).
- . s. f. «Physical Activity». Accedido 28 de septiembre de 2023. <https://www.who.int/health-topics/physical-activity>.
- Wu, Chenkai, Kehan Zhang, Michelle C. Odden, Anna M. Kucharska-Newton, Priya Palta, Kunihiro Matsushita, Rebecca F. Gottesman, y B. Gwen Windham. 2021. «Subclinical Vascular Disease Burden and Premature Mortality Among Middle-Aged Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study». *Journal of General Internal Medicine* 36 (7): 2048-54. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06398-6>.
- Xiao, Liang, y David G. Harrison. 2020. «Inflammation in Hypertension». *Canadian Journal of Cardiology* 36 (5): 635-47. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.01.013>.
- Xie, Xinfang, Emily Atkins, Jicheng Lv, Alexander Bennett, Bruce Neal, Toshiharu Ninomiya, Mark Woodward, et al. 2016. «Effects of Intensive Blood Pressure Lowering on Cardiovascular and Renal Outcomes: Updated Systematic Review and Meta-Analysis». *The Lancet* 387 (10017): 435-43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3).
- Xiong, Zhenyu, Jiaying Li, Yifen Lin, Xiaomin Ye, Peihan Xie, Shaozhao Zhang, Menghui Liu, Yiquan Huang, Xinxue Liao, y Xiaodong Zhuang. 2022. «Intensity of hypertensive exposure in young adulthood and subclinical atherosclerosis in middle age: Evidence from the CARDIA study». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.959146>.
- Yang, Quanhe, Zefeng Zhang, Edward W. Gregg, W. Dana Flanders, Robert Merritt, y Frank B. Hu. 2014. «Added Sugar Intake and Cardiovascular Diseases Mortality Among US Adults». *JAMA Internal Medicine* 174 (4): 516-24. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.13563>.
- Yeboah, Joseph, Robyn L. McClelland, Tamar S. Polonsky, Gregory L. Burke, Christopher T. Sibley, Daniel O'Leary, Jeffery J. Carr, David C. Goff, Philip Greenland, y David M. Herrington. 2012. «Comparison of Novel Risk Markers for Improvement in Cardiovascular Risk Assessment in Intermediate-Risk Individuals». *JAMA* 308 (8): 788-95. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.9624>.

- Yurdagul, Arif, Amanda C. Doran, Bishuang Cai, Gabrielle Fredman, y Ira A. Tabas. 2018. «Mechanisms and Consequences of Defective Efferocytosis in Atherosclerosis». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 4. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2017.00086>.
- Yusuf, Salim, Steven Hawken, Stephanie Ôunpuu, Leonelo Bautista, Maria Grazia Franzosi, Patrick Commerford, Chim C. Lang, et al. 2005. «Obesity and the Risk of Myocardial Infarction in 27 000 Participants from 52 Countries: A Case-Control Study». *The Lancet* 366 (9497): 1640-49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67663-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67663-5).
- Yusuf, Salim, Steven Hawken, Stephanie Ôunpuu, Tony Dans, Alvaro Avezum, Fernando Lanas, Matthew McQueen, et al. 2004. «Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART Study): Case-Control Study». *The Lancet* 364 (9438): 937-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
- Zhang, Cuilin, Kathryn M. Rexrode, Rob M. van Dam, Tricia Y. Li, y Frank B. Hu. 2008. «Abdominal Obesity and the Risk of All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality». *Circulation* 117 (13): 1658-67. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739714>.
- Zhou, Bin, James Bentham, Mariachiara Di Cesare, Honor Bixby, Goodarz Danaei, Melanie J. Cowan, Christopher J. Paciorek, et al. 2017. «Worldwide Trends in Blood Pressure from 1975 to 2015: A Pooled Analysis of 1479 Population-Based Measurement Studies with 19.1 Million Participants». *The Lancet* 389 (10064): 37-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5).

## **IX. ABREVIATURAS**

AGE: productos finales de glicación avanzada  
ARAI: antagonistas de los receptores de angiotensina II  
ATC: carga aterosclerótica  
CAC: score de calcio coronario  
CEIC: comité ético de investigación clínica  
CHIP: hematopoyesis clonal de potencial indeterminado  
CIMES: centro de investigaciones médico-sanitarias  
CML: células musculares lisas  
CV: cardiovascular  
DM: diabetes mellitus  
ECV: enfermedad cardiovascular  
GIM: grosor íntima-media  
HDL: lipoproteínas de alta densidad  
HTA: hipertensión arterial  
IDL: lipoproteínas de densidad intermedia  
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina  
IL: interleucina  
IMC: índice de masa corporal  
IMT: intima media thickness  
IDB: índice dedo-brazo  
ITB: índice tobillo-brazo  
LDL: lipoproteínas de baja densidad  
Lp(a): lipoproteína (a)  
LRP: receptor de LDL  
MMP3: metaloproteasa de la matriz 3  
NET: trampas extracelulares de neutrófilos

OX-LDL: lipoproteínas oxidadas

PA: presión arterial

PAS: presión arterial sistólica

PAD: presión arterial diastólica

PCR: proteína C reactiva

PCRus: proteína C reactiva ultrasensible

RCV: riesgo cardiovascular

ROS: especies reactivas de oxígeno

SCORE: systematic coronary risk evaluation

SCORE-OP: systematic coronary risk evaluation old person

TG: triglicéridos

TGF $\beta$ : factor de riesgo transformante  $\beta$

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

VOP: velocidad de onda del pulso

## **X. ANEXOS**

## Anexo 1

INCLUSIÓN/CLASIFICACIÓN	Fecha: / /	ID del paciente (DNI): _____
	NUSSA: _____	
Iniciales: _____	Edad: _____	Sexo: _____ Estado civil: _____

**1) Hábitos y antecedentes personales (FRV):**

- Fumador: - SI (Nº cigarrillos/día: \_\_\_\_ ) - NO - Exfumador
- Hipertensión en tratamiento farmacológico: - SI - NO  
Presión arterial: \_\_\_\_\_ Media de los últimos 6 meses: \_\_\_\_\_  
Valor medio de AMPA: \_\_\_\_\_ Valor medio de MAPA diurno \_\_\_\_\_ nocturno \_\_\_\_\_
- Dislipemia previa en tratamiento farmacológico: - SI - NO
- Actividad física: Inactivo: \_\_\_\_ Bajo: \_\_\_\_ Medio: \_\_\_\_ Alto: \_\_\_\_

**2) Datos exploratorios:** Talla: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ Perímetro abdominal: \_\_\_\_\_

**3) Datos analíticos:** Hb: \_\_\_\_\_ Leucocitos: \_\_\_\_\_ Neutrófilos: \_\_\_\_\_ Plaquetas: \_\_\_\_\_  
Glucosa: \_\_\_\_\_ Creatinina: \_\_\_\_\_ Acido Úrico: \_\_\_\_\_ HbA1c: \_\_\_\_\_  
Col. total: \_\_\_\_\_ HDL-col: \_\_\_\_\_ LDL-col: \_\_\_\_\_ TG: \_\_\_\_\_ Col. No HDL: \_\_\_\_\_  
Apolipoproteínas A1: \_\_\_\_\_ B: \_\_\_\_\_ B 48: \_\_\_\_\_ Genotipo Apolipoproteína E: \_\_\_\_\_  
GOT: \_\_\_\_\_ GPT: \_\_\_\_\_ F. Alcalina: \_\_\_\_\_ TSH: \_\_\_\_\_ Ferritina: \_\_\_\_\_ PCRus: \_\_\_\_\_

**4) Marcadores de daño orgánico:**

- Microalbuminuria (Índice albúmina/ creatinina): \_\_\_\_\_
- Filtrado Glom. Estimado (MDRD): \_\_\_\_\_
- Hipertrofia ventricular izquierda: - SI - NO
- Enfermedad renal crónica: - SI (Estadio: \_\_\_\_\_ ) - NO

**5) Síndrome metabólico:** - SI - NO

**6) Riesgo vascular:** Score: \_\_\_\_\_ Framingham: \_\_\_\_\_ Regicor: \_\_\_\_\_

**DIAGNÓSTICO INICIAL:** - Hipertenso sin Daño Orgánico Subclínico  
- Hipertenso con Daño Orgánico Subclínico

**TRATAMIENTO ACTUAL** (hipotensores, hipolipemiantes, antiagregantes):

- Tratamiento antihipertensivo: IECAS ARAII D. Tiazídicos D. de asa D. Antialdosterónicos  
Betabloqueantes Alfabloqueantes Calcioantagonistas Inhibidores de la renina
- Tratamiento hipolipemiante: Estatinas Fibratos Omega3 Ezetimiba Niacina Otros
- Tratamiento antiagregante: SI NO ¿Está Contraindicado?: \_\_\_\_\_

VALORACIÓN DE DAÑO VASCULAR

• **Cuestionario de Edimburgo:**

¿Claudicación intermitente vascular? - SI (típica/ atípica) - NO

• **Medición del ITB:** ITB derecho: \_\_\_\_\_ ITB izquierdo: \_\_\_\_\_

ITB del paciente: \_\_\_\_\_

EAP: - SI Leve-moderada (ITB 0,41-0,90) Grave (ITB  $\leq$  0,40) - NO

• **Medición del GIM:** GIM derecho: Medio \_\_\_\_\_ Max \_\_\_\_\_ Placa: SI No

GIM izquierdo: Medio \_\_\_\_\_ Max \_\_\_\_\_ Placa: SI No

GIM medio: \_\_\_\_\_ ( $\geq$  percentil 75: SI NO)

Aterosclerosis carotídea: - SI - NO

• **Carga de enfermedad aterosclerosa :** EA 0 EA 1 EA 2-3

**DIAGNÓSTICO FINAL** (Fecha: / / )

- Hipertenso sin Daño Orgánico Subclínico
- Hipertenso con Daño Orgánico Subclínico
  - Previo
  - Nuevo: EAP asintomática
  - Aterosclerosis carotídea
- Hipertenso con EAP sintomática

Modificación del RV previo: SI NO

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Fdo. Dr. \_\_\_\_\_

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**DETECCIÓN DE DAÑO VASCULAR SUBCLÍNICO, MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO Y EL GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO EN PACIENTES HIPERTENSOS SIN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR CONOCIDA EN ATENCIÓN PRIMARIA**

**Estudio *TOBRAGIM*.**

Yo, ..... (nombre del paciente)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con .....(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º cuando quiera
- 2º sin tener que dar explicaciones
- 3º sin que ello repercuta en mis cuidados médicos

Por todo ello presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Firma del paciente

Firma del investigador

Firma del testigo

COMISIÓN DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL DISTRITO SANITARIO MÁLAGA

## Anexo 3



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOLICIALES

*Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga*

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández  
Secretaria del CEI Provincial de Málaga

### CERTIFICA

Que el CEI Provincial de Málaga en su reunión del día 28/05/2015, ha evaluado la propuesta del Dr. José Manuel Ramírez Torres, referido al Proyecto de Investigación titulado: "Detección de daño vascular subclínico, mediante la determinación del índice tobilobrazo y el grosor intima-media carotídeo en pacientes hipertensos sin enfermedad cardiovascular conocida en atención primaria". Estudio TOBRAGIM.

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

Los datos de los pacientes deberán estar debidamente disociados.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

Dra. Ana Alonso Torres (UGC Neurociencias)	Dr. Fermín Mayoral Cleries (UGC Salud Mental)
Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica)	Dra. Leonor Ruíz Sicilia (UGC Salud Mental)
Dra. Marta Camacho Caro (UGC Ginecología)	
Dña. Josefa Castro Barea (Gestión del Conocimiento)	
Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia)	
Dr. Miguel A. García Orodoñez (UGC Med. Interna)	
Dra. M <sup>a</sup> Angeles Gertrudis Díez (Médico Familia)	
Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación)	
Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio)	
D. Ramón Porras Sánchez (RRHH-Abogado)	
Dra. M <sup>a</sup> Victoria de la Torre Prados (UGC UMI)	
Dra. M <sup>a</sup> Carmen Vela Márquez (Farmacéutica Distrito)	
Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia)	
Dr. Antonio E. Guzmán Guzmán (UGC Farmacia Hospitalaria)	
Dr. Manuel Herrera Gutiérrez (UGC UMI)	
Dr. Carlos Lebrún Bougrat (Laboratorio)	
Dra. Aránzazu Linares Alarcón (UGC Farmacia Hospitalaria)	
Dr. Victor Navas López (UGC Pediatría)	

Lo que firmo en Málaga, a 28 de Mayo de 2015

Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández  
Secretaria del CEI

## Anexo 4. Publicaciones generadas

### Artículos en revistas

1. Ramírez-Torres JM, López-Téllez A, Ariza MJ, Rioja J, García-Casares N, Rodríguez EEG, García JAR, Chaparro MAS, Barbancho MA, Valdivielso P. Subclinical atherosclerosis burden in non-diabetic hypertensives treated in primary care center: the IMTABI study. *BMC Prim Care*. 2023 Feb 9;24(1):43. doi: 10.1186/s12875-023-01997-8. PMID: 36759767; PMCID: PMC9912653.
2. Ramírez Torres, José Manuel, Antonio López Téllez, Pedro Valdivielso, y Miguel Ángel Barbancho Fernández. 2019. «Evaluación de la carga aterosclerótica en hipertensos con prediabetes». *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 31 (4): 160-65. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.01.003>.

### Comunicaciones a Congresos

3. Ramírez Torres, J., López Téllez, A., Boxó Cifuentes, J., González Rodríguez, E., Martínez Zaragoza, I., Adalid, A., Frías Vargas, M., García Vallejo, O., Valdivielso Felices, P., & Barbancho Fernández, M.A. Daño orgánico subclínico en hipertensos con prediabetes. 10.<sup>as</sup> Jornadas Cardiovasculares de SEMERGEN. Vitoria-Gasteiz, 2018.
4. Ramírez Torres, J., López Téllez, A., Rioja Villodres, J. Ariza Corbo, M.J., González Rodríguez, E., Martínez Zaragoza, I. Boxó Cifuentes, J. M., Adalid, A., Valdivielso Felices, P., & Barbancho Fernández, M.A. Índices aterogénicos en hipertensos con placas carotídeas. XXXII Congreso de la SEA. Valencia, 2019.
5. Ramírez Torres, J., López Téllez, A., Valdivielso Felices, P. Ariza Corbo, M.J., Rioja Villodres, J. Ramírez García J.A., González Rodríguez, E., Martínez Zaragoza, I. Sánchez Chaparro M.A., García Casares N. & Barbancho Fernández, M.A. ¿Podemos mejorar la identificación del paciente con muy alto riesgo vascular en Atención Primaria. XXXIV Congreso de la SEA. Madrid, 2022.
6. Ramírez Torres, J., López Téllez, A., Valdivielso Felices, P. Ariza Corbo, M.J., Rioja Villodres, J. Ramírez García J.A., González Rodríguez, E., Martínez Zaragoza, I. Sánchez Chaparro M.A., García Casares N. & Barbancho Fernández, M.A. Factores de riesgo de aterosclerosis carotídea en hipertensos no diabéticos, GIM versus placa. XXXIV Congreso de la SEA. Madrid, 2022.
7. Ramírez Torres, J.M. López Téllez A., González Rodríguez E., Martínez Zaragoza, I., Troyano León A., & Barbancho Fernández, M.A. Carotid ultrasound versus ankle-brachial index in the diagnosis of vascular damage in non-diabetic hypertensives. 44 Congreso Nacional de Semergen. Sevilla, 2022.

## RESEARCH

## Open Access



# Subclinical atherosclerosis burden in non-diabetic hypertensives treated in primary care center: the IMTABI study

José M. Ramírez-Torres<sup>1</sup>, Antonio López-Téllez<sup>1</sup>, María J. Ariza<sup>2</sup>, José Rioja<sup>2</sup>, Natalia García-Casares<sup>2</sup>, Elena E. González Rodríguez<sup>1</sup>, José A. Ramírez García<sup>1</sup>, Miguel A. Sánchez Chaparro<sup>2,3</sup>, Miguel A. Barbancho<sup>4†</sup> and Pedro Valdivielso<sup>2,3\*†</sup>

## Abstract

**Background** Identifying patients at high risk of cardiovascular disease in primary prevention is a challenging task. This study aimed at detecting subclinical atherosclerosis burden in non-diabetic hypertensive patients in a primary care centre.

**Methods** Clinical, anthropometric and analytical data were collected from patients with hypertension who were free from clinical vascular disease and diabetes. The cardiovascular risk was assessed using the SCORE system. Subclinical atherosclerosis burden was assessed by carotid ultrasonography (intima-medial thickness [IMT] and plaque) and measurement of the ankle-brachial index (ABI).

**Results** Out of 140 patients, 59 (42%) have carotid plaque, 32 (23%) have IMT higher than 75% and 12 (9%) have an ABI < 0.9. Total atherosclerosis burden was present in 91 (65%) of the subjects. Consequently, 59 (42%) patients were re-classified into the very high-risk category. In multivariate analyses, smoking, creatinine levels and duration of hypertension were associated with atherosclerosis burden. In contrast, only smoking and age were associated with the presence of carotid plaque. Almost 90% of patients were treated with hypotensive drugs, half of them combined several drugs and 60% were well-controlled. Only 30% received statins in monotherapy and only less than 20% had an LDL cholesterol < 100 mg/dL.

**Conclusions** In non-diabetic hypertensive patients managed at a primary care centre, 4 out of 10 had subclinical atherosclerosis burden and were re-classified into the very high-risk category. There was clear undertreatment with lipid-lowering drugs of most LDL cholesterol inappropriate levels, according to current clinical guidelines.

**Keywords** Hypertension, Cardiovascular risk assessment, Carotid ultrasonography, Atherosclerotic burden, Ankle-brachial index

<sup>†</sup>Miguel A. Barbancho and Pedro Valdivielso contributed equally to the work.

\*Correspondence:  
Pedro Valdivielso  
valdivielso@uma.es

<sup>1</sup> Centro de Salud Puerta Blanca, Servicio Andaluz de Salud, Málaga, Spain

<sup>2</sup> Lipids and Atherosclerosis Laboratory, Department of Medicine and Dermatology, Centro de Investigaciones Médico Sanitarias (CIMES), Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), University of Málaga, Málaga, Spain

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de La Victoria, Málaga, Spain

<sup>4</sup> Departamento de Fisiología Humana, Universidad de Málaga, Málaga, Spain



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. 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 in a credit line to the data.



document downloaded from <http://www.elsevier.es/>, day 09/04/2019. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

ARTERI-478; No. of Pages 6

ARTICLE IN PRESS

Clin Investig Arterioscler. 2019;xxx(xx):xxx-xxx



Sociedad Española de Arteriosclerosis

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN

## ARTERIOSCLEROSIS

[www.elsevier.es/arterio](http://www.elsevier.es/arterio)



---

ORIGINAL BREVE

### Evaluación de la carga aterosclerótica en hipertensos con prediabetes<sup>☆</sup>

José Manuel Ramírez Torres<sup>a,\*</sup>, Antonio López Téllez<sup>a</sup>, Pedro Valdivielso<sup>b</sup> y Miguel Ángel Barbancho Fernández<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Centro de Salud Puerta Blanca, Málaga, España  
<sup>b</sup> Medicina Interna, Hospital Virgen de la Victoria, Departamento de Medicina y Dermatología, Universidad de Málaga, IBIMA, Málaga, España  
<sup>c</sup> Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias, Universidad de Málaga, Málaga, España

Recibido el 5 de agosto de 2018; aceptado el 4 de enero de 2019

**PALABRAS CLAVE**

Hipertensión;  
 Prediabetes;  
 Carga aterosclerótica

**Resumen**

**Objetivo:** Conocer la carga aterosclerótica (carga ATC) de pacientes hipertensos prediabéticos sin enfermedad cardiovascular.

**Pacientes y métodos:** Seleccionamos pacientes hipertensos en situación de prediabetes (glucemia en ayunas 100-125 mg/dl y/o glicohemoglobina A1c 5,7-6,4%), excluyendo aquellos con enfermedad cardiovascular establecida o de muy alto riesgo. Registramos los principales factores de riesgo vascular. Se calculó el índice tobillo/brazo (ITB) y el grosor íntima-media (GIM) carotídeo. Se consideró enfermedad arteriosclerosa ligera cuando el GIM fue > percentil 75 para edad y sexo y/o ITB de 0,70-0,90 y moderada-grave en presencia de placa ateromatosa y/o ITB < 0,7.

**Resultados:** Incluimos 53 pacientes, de 63 ± 7 años; mujeres: 50,9% (IC 95%: 36,8-64,9). Se detectó carga ATC en el 66,0% (IC 95%: 51,7-78,5) de los sujetos. El 24,5% (IC 95%: 13,8-38,3) de los pacientes presentaron enfermedad arteriosclerosa ligera y un 41,5% (IC 95%: 28,1-55,9) moderada-grave. Esto nos permitió reclasificar como de riesgo vascular muy alto a un 41,5% (IC 95%: 28,1-55,9) de los pacientes. Un 45,4% (IC 95%: 16-74,8) de los sujetos de riesgo inicial moderado pasaron a considerarse de alto o muy alto riesgo. En el análisis multivariante los fumadores o exfumadores presentaron 2,3 veces más riesgo (odds ratio = 2,3; IC 95%: 0,6-7,6) de presentar carga ATC, aunque sin alcanzar significación estadística.

---

<sup>☆</sup> Este trabajo ha recibido el premio a la mejor comunicación del área Atención Primaria-Epidemiología en el XXX Congreso Nacional de la SEA celebrado en Cádiz en 2017.

\* Autor para correspondencia.  
 Correo electrónico: [josemrami@gmail.com](mailto:josemrami@gmail.com) (J.M. Ramírez Torres).

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.01.003>  
 0214-9168/© 2019 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Ramírez Torres JM, et al. Evaluación de la carga aterosclerótica en hipertensos con prediabetes. Clin Investig Arterioscler. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.01.003>



## Medicina de Familia. SEMERGEN



<http://www.elsevier.es/semergen>

### 327/70 - DAÑO ORGÁNICO SUBCLÍNICO EN HIPERTENSOS CON PREDIABETES.

J. Ramírez Torres<sup>1</sup>; A. López Téllez<sup>1</sup>; J. Boxó Cifuentes<sup>1</sup>; E. González Rodríguez<sup>2</sup>; I. Martínez Zaragoza<sup>2</sup>; A. Adalid Ortega<sup>2</sup>; M. Frías Vargas<sup>3</sup>; M. García Vallejo<sup>4</sup>; P. Valdivielso Felices<sup>5</sup>; M. Barbancho Fernández<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Médico de Familia. Centro de Salud Puerta Blanca. Málaga.; <sup>2</sup>Enfermera. Centro de Salud Puerta Blanca. Málaga.; <sup>3</sup>Médico de Familia. Centro de Salud Campohermoso. Madrid.; <sup>4</sup>Médico de Familia. Centro de Salud Comillas. Madrid.; <sup>5</sup>Médico Internista. Hospital Clínico Universitario. Málaga.; <sup>6</sup>Médico de Familia. Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias. Universidad de Málaga.

### Resumen

**Objetivos:** La evaluación del daño orgánico subclínico en hipertensos permite una valoración más adecuada del riesgo vascular (RV). Nuestro propósito es detectar daño orgánico subclínico en hipertensos con prediabetes sin enfermedad cardiovascular conocida, utilizando técnicas diagnósticas accesibles en Atención Primaria.

**Metodología:** Estudio descriptivo transversal, realizado en centro de salud urbano. Se evaluaron 59 hipertensos con prediabetes que acudían a revisión. Los pacientes con ECV conocida (cerebrovascular, coronaria o periférica) fueron excluidos del estudio. Se realizó analítica (sangre y orina), ECG, ecografía carotídea y Doppler vascular. En la clasificación del RV se valoró presencia de microalbuminuria, filtrado glomerular (FG) disminuido, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), grosor íntima-media (GIM) aumentado, placa ateromatosa e índice tobillo-brazo (ITB) disminuido. Se analizaron variables sociodemográficas, clínicas y analíticas. Se realizó análisis estadístico descriptivo y bivariado.

**Resultados:** De los 59 pacientes, el 52,5% eran mujeres con una edad media de 63 años (DE 7,7). Eran fumadores o exfumadores el 64,4%. Hb glicosilada media: 5,89% (DE 0,2). Tiempo de evolución de la HTA: 8,2 años (DE 7,1). Se detectó daño orgánico subclínico en el 57,6% de los pacientes (IC95%:45-70): microalbuminuria (6,8%), disminución del FG (5%), HVI (13,6%), GIM aumentado o placa carotídea (44,1%) e ITB disminuido (8,4%). Se encontró relación entre edad y daño orgánico subclínico ( $p < 0,05$ ). La valoración del RV tras realizar las pruebas fue: 11,9% riesgo moderado, 50,8% riesgo alto y 37,3% riesgo muy alto.

**Conclusiones:** Existe una prevalencia elevada de daño subclínico vascular (fundamentalmente aterosclerosis carotídea) en hipertensos prediabéticos, que es detectable mediante ecografía.

**Palabras clave:** Hipertensión, prediabetes, daño orgánico



**SEA2019**  
**XXXII Congreso de la Sociedad**  
**Española de Arteriosclerosis**  
**Valencia. 12-14 de junio de 2019**

ID: 04632

Tipo: Póster

Área temática: Atención Primaria - Epidemiología

**ÍNDICES ATEROGÉNICOS EN HIPERTENSOS CON PLACAS CAROTÍDEAS**

José Manuel Ramírez Torres<sup>1</sup>, Antonio López Téllez<sup>1</sup>, José Rioja Villodres<sup>2</sup>, María José Ariza Corbo<sup>2</sup>, Elena E. González Rodríguez<sup>1</sup>, Ildelfonsa Martínez Zaragoza<sup>1</sup>, José Ramón Boxó Cifuentes<sup>1</sup>, Alejandra Adalid Ortega<sup>1</sup>, Pedro Valdivielso Felices<sup>3</sup>, Miguel Ángel Barbancho Fernández<sup>2</sup>

1) CENTRO DE SALUD PUERTA BLANCA. MÁLAGA 2) CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICO SANITARIAS. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA 3) FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

**OBJETIVO:** Los índices aterogénicos permiten una mejor estimación de las interacciones clínicas y metabólicas de las fracciones lipídicas. Por ello, estos índices (CT/cHDL, cLDL/cHDL y ApoB/ApoA1) constituyen importantes indicadores de riesgo aterogénico.

Nuestro objetivo es conocer los índices aterogénicos de hipertensos con placa carotídea tras estudio ecográfico.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudiamos 59 hipertensos revisados en el centro de salud, a los que tras ecografía de troncos supraaórticos se les detectó ateromatosis carotídea (placa). Se excluyeron pacientes con ECV previa o diabetes. Se analizaron las variables: edad, sexo, tabaquismo, prediabetes, síndrome metabólico, RV vascular previo, tratamiento hipolipemiente previo, CT, cLDL, cHDL, ApoB y ApoA1. Dependiendo del número de índices aterogénicos dentro de objetivos, el control lipídico se consideró: óptimo (3 índices controlados), aceptable (2 índices), deficiente (1 índice) y nulo (ningún índice controlado).

**RESULTADOS:** De los 59 pacientes, el 61% eran hombres, con una edad media de 64,9 años (DE=8,65). Eran fumadores el 28,8%, exfumadores el 45,5% y no fumadores el 23,7%. Presentaban prediabetes el 45,8% y síndrome metabólico el 37,3%. El RV previo era alto en el 76,3% y moderado en el 23,7%. Recibían tratamiento hipolipemiente previo (estatinas) el 42,4% (IC95%:30-55).

El control lipídico fue: óptimo (23,7%), aceptable (13,6%), deficiente (11,9%) y nulo (50,8%). El cociente cLDL/cHDL fue el índice mejor controlado (47,5%; IC95%:34,8-60,2). El control aceptable-óptimo se asoció significativamente a recibir tratamiento hipolipemiente previo (OR:4,1; IC95%:1,35-12,66).

**CONCLUSIONES:**

- La mayoría de los hipertensos con placas carotídeas presentan un deficiente o nulo control de sus índices aterogénicos.
- La ecografía carotídea permite detectar un elevado porcentaje de pacientes con RV muy alto que precisarían un tratamiento hipolipemiente más intenso.



## ¿Podemos mejorar la identificación del paciente con muy alto riesgo vascular en Atención Primaria?

José Manuel Ramírez Torres<sup>1</sup>, Antonio López Téllez<sup>1</sup>, Pedro Valdivielso Felices<sup>2</sup>, María José Ariza Corbo<sup>3</sup>, José Rioja Villodres<sup>3</sup>, José Antonio Ramírez García<sup>3</sup>, Elena E. González Rodríguez<sup>1</sup>, Ildelfonsa Martínez Zaragoza<sup>1</sup>, Miguel Ángel Sánchez Chaparro<sup>2</sup>, Natalia García Casares<sup>3</sup>, Miguel Ángel Barbancho Fernández<sup>4</sup>

1- Centro de Salud Puerta Blanca, Málaga. 2- Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. 3- Centro de Investigaciones Médicas Sanitarias (CIMES), Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Universidad de Málaga. 4- Departamento de Fisiología Humana, Universidad de Málaga.

### INTRODUCCIÓN/ OBJETIVOS

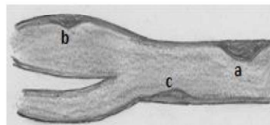
Identificar a los pacientes con elevado riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en prevención primaria es una tarea desafiante, y la Atención Primaria podría ser el ámbito donde realizarla. Las placas ateroscleróticas carotídeas presentan un alto valor predictivo para accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, independientemente de los factores de riesgo tradicionales. El objetivo del estudio fue determinar la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica en hipertensos no diabéticos en un centro de atención primaria.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal. Criterios de inclusión: hipertensos de ambos sexos, no diabéticos y sin ECV clínica, y con riesgo vascular (RV) moderado o alto (SCORE entre 1% y 10%) que acudieron consecutivamente a la consulta de RV del centro de salud. Se recogieron datos clínicos, antropométricos y analíticos. La aterosclerosis subclínica (placa carotídea) se detectó mediante ecografía bidimensional, utilizando los criterios de Mannheim.

Análisis estadístico: Se realizó un análisis estadístico descriptivo, bivariado ( $\chi^2$ , t de Student, ANOVA) y multivariante mediante regresión logística binaria paso a paso (Wald), tomando la placa carotídea como variable dependiente (SPSS 26.0, IBM).

El estudio fue aprobado por el CEIC local.



Criterios de Mannheim (placa carotídea):

- a. Engrosamiento focal mayor de 1,5 mm
- b. Engrosamiento focal mayor del 50% del GIM circundante.
- c. Protusión en la luz vascular mayor de 0,5 mm.

### RESULTADOS

De 140 pacientes incluidos (varones: 54%, edad: 62±9 años), presentaban un RV inicial moderado 57 (41%) y alto 83 (59%). Se detectó placa carotídea en 59 pacientes (42%) que fueron reclasificados a categoría de muy alto riesgo; de ellos, 14 (24%) provenían de grupo de RV moderado y 45 (76%) del grupo de RV alto (Figura 1).

De los 57 pacientes con RV moderado previo, 14 (25%) tenían al menos una placa carotídea (Figura 2).

En los análisis multivariados, el tabaquismo y la edad se asociaron con presencia de placa.

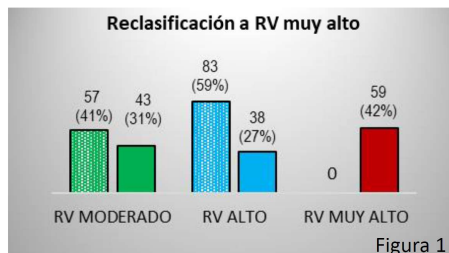


Figura 1



Figura 2

### CONCLUSIONES

En pacientes hipertensos no diabéticos y sin ECV clínica atendidos en un centro de atención primaria, 4 de cada 10 presentaban placa carotídea (1 de cada 4 entre los de RV moderado).

La ecografía carotídea permite una alta rentabilidad en la detección de aterosclerosis subclínica y en la reclasificación del RV.



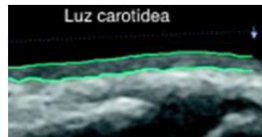
## Factores de riesgo de aterosclerosis carotídea en hipertensos no diabéticos. GIM versus placa

José Manuel Ramírez Torres<sup>1</sup>, Antonio López Téllez<sup>1</sup>, Pedro Valdivielso Felices<sup>2</sup>, María José Ariza Corbo<sup>3</sup>, José Rioja Villodres<sup>3</sup>, José Antonio Ramírez García<sup>3</sup>, Elena E. González Rodríguez<sup>1</sup>, Ildelfonsa Martínez Zaragoza<sup>1</sup>, Miguel Ángel Sánchez Chaparro<sup>2</sup>, Natalia García Casares<sup>3</sup>, Miguel Ángel Barbancho Fernández<sup>4</sup>

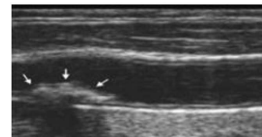
1- Centro de Salud Puerta Blanca, Málaga. 2- Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. 3- Centro de Investigaciones Médicas Sanitarias (CIMES), Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Universidad de Málaga. 4- Departamento de Fisiología Humana, Universidad de Málaga.

### INTRODUCCIÓN/ OBJETIVOS

Se acepta que la aterosclerosis es un proceso evolutivo, y que el grosor intima-media (GIM) aumentado puede ser un paso previo a la formación de la placa aterosclerótica. Sin embargo, existe controversia sobre aspectos fisiopatológicos de ambas situaciones. El objetivo de este estudio es analizar los factores de riesgo vascular (FRV) en hipertensos con GIM aumentado y placa carotídea.



GIM aumentado



Placa carotídea

### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal. Criterios de inclusión: hipertensos de ambos sexos, no diabéticos y sin ECV previa, atendidos en un centro de salud. Se determinó la presencia de aterosclerosis carotídea (GIM superior al 75% del percentil para su edad/sexo o placa) mediante ecografía bidimensional. Se recogieron variables clínicas, antropométricas y analíticas. Se realizó un análisis estadístico descriptivo, bivariado ( $\chi^2$ , t de Student, ANOVA). Además, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística, tomando el GIM aumentado y la placa como variables dependientes (SPSS 26.0, IBM).

El estudio fue aprobado por el CEIC local.

### RESULTADOS

De los 140 pacientes estudiados (varones: 54%, edad: 62±9 años), 91 pacientes presentaban aterosclerosis carotídea. Entre estos, 32 (35,2%) presentaban GIM aumentado y 59 (64,8%) placa aterosclerótica. De forma global, el tabaquismo, la edad, el sexo masculino, el tiempo de evolución de la hipertensión (HTA) y los niveles elevados de ácido úrico y creatinina se relacionaron con la presencia de aterosclerosis carotídea. En el análisis multivariante, las variables que se asociaron significativamente con la presencia de placa fueron tabaquismo y edad más elevada (Tabla 1). Al incluir los pacientes con GIM aumentado, se encontró asociación significativa con tabaquismo, creatinina más elevada y mayor tiempo de evolución de la HTA (Tabla 2).

Tabla 1. Factores relacionados con placa carotídea

Factor	OR (intervalo de confianza del 95%)
Fumar (pasado o presente vs nunca)	3.805 (1.67-8.65)
Edad (por año)	1.088 (1.041-1.136)

Tabla 2. Factores relacionados con carga aterosclerótica (GIM aumentado / placa)

Factor	OR (intervalo de confianza del 95%)
Fumar (pasado o presente vs nunca)	3.68 (1.65-8.21)
Creatinina sérica (por mg/L)	1.33 (1.06-1.66)
Duración de la hipertensión (por año)	1.10 (1.02-1.18)

### CONCLUSIONES

Aunque el GIM aumentado y la placa aterosclerótica comparten numerosos FRV, existe una mayor relación entre el efecto hemodinámico de la hipertensión (duración de la enfermedad y disfunción renal) con un GIM aumentado, que con la presencia de placa.

**44<sup>o</sup> Congreso Nacional SEMERGEN** *Sevilla 2022*  
*Tu encuentro de Familia.* **Palacio de Congresos y Exposiciones (FIBES 2)**  
**5 al 8 de octubre** 

**CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN**

El Comité Científico certifica que la comunicación titulada

**574/4011 CAROTID ULTRASOUND VERSUS ANKLE-BRACHIAL INDEX IN THE DIAGNOSIS OF VASCULAR DAMAGE IN NON-DIABETIC HYPERTENSIVES**

ha sido presentada por

(1) José Manuel Ramírez Torres, (2) Antonio López Téllez, (3) Elena E. González Rodríguez, (4) Ildelfonsa Martínez Zaragoza, (5) Ana T. Troyano León, (6) Miguel ángel Barbancho Fernández

en el

**44<sup>o</sup> Congreso Nacional SEMERGEN Sevilla**  
celebrado en el Palacio de Congresos y Exposiciones (FIBES 2)  
los días 5, 6, 7 y 8 de octubre de 2022

En Sevilla, a 8 de octubre de 2022

**Dr. Francisco Javier Atienza Martín**  
*Presidente del Comité Científico*

Puede validar su certificado en la dirección <https://certificados.semergen.es/>  
utilizando el código: