

# Técnicas de diagnóstico de aterosclerosis preclínica y su utilización para mejorar la predicción de riesgo cardiovascular

E. Ros, D. Zambón y R. Gilabert

Clínica de Lípidos. Servicio de Nutrición y Dietética. Centre de Diagnòstic per la Imatge. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona.

## Introducción

Las normas preventivas de las enfermedades cardiovasculares en general y de la enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en particular pretenden reducir la intensidad de los factores de riesgo tradicionales (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes y obesidad) en la población mediante consejos sobre estilos de vida saludables: disminución de grasa animal y azúcar refinado de la dieta, recuperación del peso ideal, abstenerse de fumar y evitar el sedentarismo. Esta estrategia de población es lógica porque la mayoría de los casos de enfermedades cardiovasculares son el resultado de la exposición de amplios segmentos de la población a factores de riesgo moderadamente elevados. Sin embargo, aun cumpliendo con ellas, las medidas higienicodietéticas recomendadas suelen ser insuficientes para una prevención eficaz en la mayoría de los individuos de alto riesgo identificados dentro de la población por los servicios de salud.

En el tratamiento individual del riesgo cardiovascular en general y de las dislipidemias en particular, con frecuencia es necesario complementar el consejo dietético con un tratamiento farmacológico hipolipemiante; en la actualidad se hace hincapié en la decisión terapéutica basada en el riesgo global<sup>1-4</sup>, que suele estimarse de acuerdo con las ecuaciones de riesgo derivadas del estudio de Fra-

mingham<sup>5</sup>. Éstas consideran los factores de riesgo, como el sexo, la edad y el tabaquismo, junto con las cifras de presión arterial sistólica, colesterol total y cHDL, para calcular una puntuación que equivale a un riesgo determinado de padecer un episodio coronario a los 10 años. Con escasas diferencias o matices, las guías sobre control de los lípidos en prevención cardiovascular<sup>1-4</sup> recomiendan tratar enérgicamente la dislipidemia cuando el riesgo coronario a 10 años es  $\geq 20\%$ , categoría que incluye a todos los pacientes en prevención secundaria tras un episodio isquémico en cualquier territorio arterial y, según el reciente documento del ATP-III<sup>4</sup>, las situaciones de riesgo equivalente, que incluyen la diabetes mellitus y las personas de una cierta edad en prevención primaria pero con múltiples factores de riesgo. En estos individuos deben tratarse con energía todos los factores de riesgo modificables y reducir el cLDL a cifras  $< 100$  mg/dl<sup>3,4</sup>, sin necesidad de efectuar técnicas adicionales de evaluación del riesgo coronario. Teniendo en cuenta que, a igualdad de factores de riesgo coronario que en los países del norte de Europa o en los EE.UU., la población española presenta unas tasas de incidencia y mortalidad por ECC mucho menores<sup>6</sup>, el documento de consenso español recomienda tratar con fármacos hipolipemiantes a los pacientes en prevención secundaria que no presenten ningún otro factor de riesgo a partir de cifras de cLDL  $> 130$  mg/dl<sup>2</sup>, y no de 100 mg/dl como los documentos del ILIB<sup>3</sup> y la ATP-III<sup>4</sup>.

En el otro extremo del espectro de riesgo se encuentran los individuos sin factores de riesgo o con uno solo, con una puntuación de Framingham baja y un riesgo coronario a 10 años  $< 10\%$ . Estas personas tienen un riesgo de padecer ECC muy reducido, tanto a corto como a largo plazo<sup>5,7</sup>, y no necesitan más evaluaciones, sobre todo si su riesgo coronario es  $< 5-6\%$  a 10 años<sup>7</sup>. En general, a los

## Palabras clave:

Riesgo cardiovascular. Aterosclerosis preclínica. Técnicas diagnósticas. Ecografía carotídea. Función endotelial. Proteína C reactiva.

Trabajo realizado en parte gracias a becas FIS 93/0596, FIS 00/0992 y Telemaratón TV3 Diabetes 1999.

Correspondencia: Dr. E. Ros.

Clínica de Lípidos. Servicio de Nutrición y Dietética. Hospital Clínic.

C. Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

individuos en esta categoría se les ofrecen las recomendaciones generales sobre estilo de vida y se les indica que no precisan nuevas valoraciones del riesgo coronario hasta pasados 5 años<sup>1-4</sup>.

La tercera categoría de riesgo global se encuentra en una situación intermedia entre las dos anteriores. Se trata de individuos en prevención primaria pero con más de un factor de riesgo coronario, o con uno solo pero con una edad suficiente como para tener puntuaciones elevadas en la ecuación multifactorial de Framingham, que se corresponde con un riesgo global a 10 años entre el 10 y el 20%. Estos individuos aún no son susceptibles de una intervención enérgica y, según sus cifras iniciales de cLDL, pueden ya ser candidatos a recibir fármacos hipolipemiantes una vez evaluado el efecto de la dieta y otras modificaciones del estilo de vida. Esta categoría de riesgo intermedio incluye, probablemente, el segmento más amplio dentro de la población adulta del mundo occidental (40% de la población de los EE.UU.)<sup>8</sup>. Es bien sabido que existe una notable variabilidad individual en la susceptibilidad a los efectos aterogénicos de cada factor de riesgo, relacionada con factores genéticos y ambientales y su interacción, por lo que, dentro de un riesgo global intermedio extrapolado de estudios de población como el de Framingham<sup>5</sup>, existe una inevitable incertidumbre sobre el verdadero riesgo individual. Por tanto, son precisamente las personas en esta situación las que pueden beneficiarse de una estratificación adicional del riesgo mediante el uso de técnicas de exploración incruentas, factibles, prácticas y efectivas, que evalúen el resultado final de la exposición de las arterias a la carga total de factores de riesgo. Tales exploraciones deben proporcionar una definición más precisa del riesgo, más allá de los factores tradicionales, que permita priorizar la intensidad de la intervención dirigida a reducirlo.

El concepto de aterosclerosis preclínica como manifestación de los factores de riesgo y de la utilidad de su evaluación para orientar la intensidad de la intervención se menciona sólo de pasada en el documento ATP-III<sup>4</sup>. Sin embargo, como ha indicado una reciente conferencia de la American Heart Association (AHA)<sup>9</sup>, existen suficientes evidencias científicas del valor predictivo de los hallazgos de varias técnicas diagnósticas de aterosclerosis preclínica o isquemia silente como para recomendar su uso en pacientes seleccionados de riesgo global intermedio y, en caso de obtener una prueba patológica, considerar el individuo como de alto riesgo o equivalente a prevención secundaria. A la inversa, la demostración de la ausencia de aterosclerosis

preclínica debería mitigar la intensidad de la intervención, recalificando al individuo como de bajo riesgo. Tras revisar nuevas evidencias científicas, una publicación ulterior del mismo grupo abunda en los mismos conceptos<sup>10</sup>. En la tabla 1 se presenta una lista, que no es exhaustiva, de pruebas diagnósticas incruentas de aterosclerosis preclínica. Puede apreciarse cómo las distintas técnicas evalúan la existencia y la gravedad de la aterosclerosis o la isquemia en distintos territorios arteriales, o bien proporcionan una medida indirecta de la existencia de lesiones vasculares en general. Para confirmar que la aterosclerosis es una enfermedad difusa o sistémica, la positividad de cualquiera de estas pruebas no sólo tiene valor predictivo de un mayor riesgo de desarrollar ECC, sino de enfermedad cardiovascular en general, incluyendo el accidente cerebrovascular, la arteriopatía periférica y el aneurisma aórtico. A continuación se describen concisamente las técnicas diagnósticas de aterosclerosis preclínica más útiles y respaldadas por las mayores evidencias científicas, indicando su dificultad, disponibilidad, coste aproximado y valor predictivo. Se discuten con más profundidad la ecografía carotídea y el estudio de la función endotelial, dos pruebas utilizadas habitualmente por los autores.

### Prueba de ejercicio

Se trata de una prueba simple, poco costosa y disponible en cualquier laboratorio cardiológico. A pesar de que se suele considerar una técnica imprecisa en individuos asintomáticos, la prueba de ejercicio que demuestra la isquemia silente en el ECG proporciona una información pronóstica que permite refinar la estratificación de riesgo<sup>10</sup>. Por ejemplo, en un reciente estudio prospectivo con más de 25.000 varones adultos en prevención primaria<sup>11</sup>, una prueba de ejercicio patológica tuvo un alto valor predictivo de muerte coronaria, con riesgos relativos ajustados de 21 en individuos sin factores de riesgo y entre 8 y 10 entre aquellos con uno o más factores, en comparación con individuos cuya prueba dio resultados normales. No se dispone de datos similares en mujeres.

### Índice de presión arterial tobillo-brazo

El índice de presión arterial tobillo-brazo (ITB) puede medirse de modo sencillo, rápido y reproducible en cualquier consulta médica con equipamiento poco costoso (manguito de presión arterial y sonda de Doppler continuo o fotopletimógrafo), si bien su uso no se ha generalizado fuera de los laboratorios vasculares. Se toma la presión sistólica en la arteria braquial de ambos brazos y en las arterias

**Tabla 1. Pruebas incruentas para detectar aterosclerosis preclínica**

| Técnicas   | Hallazgos indicativos de aterosclerosis preclínica                                |
|--|---|
| Prueba de ejercicio (en varones) <sup>a</sup>  | Isquemia coronaria  |
| Índice de presión arterial tobillo/brazo <sup>a</sup>                                    | Isquemia periférica   |
| Ecografía carotídea <sup>a</sup>   | Aumento del grosor íntima-media y placas en las carótidas                         |
| TC de haz de electrones <sup>b</sup>   | Calcio coronario  |
| Resonancia magnética <sup>b</sup>  | Presencia, composición de placas de ateroma                                       |
| Función endotelial <sup>b</sup>  | Disminución de la dilatación postisquemia en la arteria braquial                  |
| Proteína C reactiva de alta sensibilidad <sup>b</sup>                                    | Aumento de la concentración en suero  |
| ECG <sup>c</sup>   | Varios defectos (exceptuando evidencias de isquemia o infarto agudo)              |
| Ecocardiografía convencional <sup>c</sup>  | Disminución de la fracción de eyección, motilidad anormal de la pared ventricular |
| Gammaografía con talio y otras pruebas de imagen de perfusión del miocardio <sup>c</sup> | Defectos de perfusión miocárdica  |
| Ecocardiografía transesofágica <sup>c</sup>  | Placas de ateroma en la aorta   |
| Ecografía abdominal <sup>c</sup>   | Aneurisma aórtico   |

<sup>a</sup>Recomendadas por la AHA<sup>9</sup>.

<sup>b</sup>Prometedoras pero sin suficientes evidencias científicas<sup>9</sup>.

<sup>c</sup>Utilizadas habitualmente en el diagnóstico de pacientes sintomáticos.

tibial posterior y *dorsalis pedis* de ambos tobillos, y se calcula el ITB para cada pierna como el cociente de la mayor presión registrada con el promedio de las dos presiones de la arteria braquial de cada brazo. Un ITB < 0,90 en cualquiera de las dos piernas se considera como evidencia de enfermedad arterial periférica, tanto más avanzada cuanto menores son los valores, con una alta precisión diagnóstica (sensibilidad ≈ 90% y especificidad ≈ 98%)<sup>9</sup>.

Los pacientes con arteriopatía periférica clínicamente manifiesta (claudicación intermitente más pruebas objetivas de isquemia de las extremidades) tienen un riesgo muy alto de desarrollar ECC u otros problemas cardiovasculares<sup>9,12</sup>. En estudios poblacionales también se ha observado que los individuos asintomáticos pero con un ITB < 0,90 tienen un alto riesgo cardiovascular global y de enfermedad coronaria en particular<sup>12</sup>. Ya que un ITB anormal no suele encontrarse en personas menores de 50 años<sup>13</sup>, ésta es la edad a partir de la cual se considera efectuar esta prueba para maximizar la definición de riesgo e intervenir en consecuencia. Es frecuente hallar un ITB anormal en pacientes diabéticos, pero la prueba no está indicada para refinar la atribución de riesgo cardiovascular en ellos, ya que de todos modos sus factores de riesgo deben tratarse tan enérgicamente como en las situaciones de prevención secundaria<sup>3,4</sup>.

### Ecografía carotídea

Desde mediados de la década de los ochenta, la técnica de la ecografía bidimensional de alta resolución, habitualmente disponible en centros terciarios, se ha afianzado como un método relativamente poco costoso, preciso y reproducible para la evaluación incruenta del lumen y las paredes de

grandes arterias, como la aorta, las carótidas, las ilíacas y las femorales. La mayoría de los estudios se han realizado en el territorio carotídeo, fácilmente accesible en el cuello (carótidas primitivas, bulbo y carótida interna)<sup>9,14,15</sup>. Mediante esta técnica se obtienen imágenes nítidas de la pared arterial, sobre todo en la pared posterior de la carótida común, donde puede medirse con precisión el grosor del complejo íntima-media (GIM) (fig. 1), lo que significa que es posible evaluar *in vivo* las fases más precoces de la enfermedad aterosclerótica.

La medición del GIM por ecografía se ha validado en estudios de correlación de los hallazgos ultrasonográficos y anatomopatológicos en segmentos de bifurcaciones carotídeas, los cuales han demostrado que las mediciones más reproducibles y las que mejor reflejan el GIM son las que se realizan en la pared posterior<sup>16-18</sup>. Esto está relacionado con el orden en que el haz de ultrasonidos atraviesa las diferentes interfases, debido a que la transición entre una zona de alta impedancia acústica a otra de baja impedancia tiende a causar una reverberación, dependiente de la ganancia y la mala definición de la interfase. Por este motivo, las interfases periadventicia/adventicia y media-íntima se definen mejor en la pared anterior del vaso, en tanto que las interfases luz vascular-íntima y media-adventicia se definen mejor en la pared posterior. Sin embargo, a pesar de los argumentos metodológicos contrarios a la realización de las mediciones del GIM en la pared arterial anterior, su incorporación al protocolo ecográfico ha supuesto un aumento de precisión en algunos grandes estudios epidemiológicos<sup>19,20</sup>. Así, los resultados del Cardiovascular Health Study<sup>20</sup> han demostrado que el uso combinado de las mediciones del GIM de la pared

*Figura 1.* Ecografía en modo B. Secciones longitudinales de la carótida común. El grosor de la íntima-media es la distancia existente entre la interfase luz carotídea-íntima y la interfase media-adventicia de la pared distal (entre las flechas). A: Grosor íntima-media normal. B: Grosor íntima-media aumentado (equivalente ecográfico de una estría grasa).

anterior y posterior tenía un valor predictivo superior al de la medición aislada de la pared posterior. Otro aspecto metodológico importante es el que hace referencia al sistema de cuantificación del GIM. Se ha señalado que la utilización de un programa informático que mide el GIM de forma automática permite una precisión cuatro veces superior a la del sistema de medición manual con los calibradores electrónicos incorporados al equipo ecográfico<sup>21</sup>. Si el empleo de un programa informá-

tico es importante para reducir sesgos en la determinación de la progresión o la regresión de lesiones en estudios secuenciales, la medición manual con calibradores electrónicos y en tiempo real es suficiente para determinar la existencia de aterosclerosis preclínica en un paciente concreto<sup>22</sup>.

Además del GIM, el estudio ecográfico también permite cuantificar el número, altura y tamaño de las placas de ateroma como indicadores de una enfermedad más avanzada (figs. 2 y 3). Al igual que

*Figura 2.* Ecografía en modo B. Placa hiperecogénica (flechas) en la pared posterior de la carótida primitiva izquierda prebifurcación, con calcificación clara que causa sombra acústica posterior.

*Figura 3.* Ecografía en modo B. Aspecto ecográfico de una placa de ateroma heterogénea (flechas) con núcleo hipoeicoico, característico de contenido lipídico, en la pared anterior de la bifurcación carotídea. (Cortesía del Dr. C. Nicolau, Centre de Diagnòstic per la Imatge, Hospital Clínic, Barcelona.)

otras técnicas de imagen vascular, como la tomografía computarizada (TC) adaptada a la detección de calcio coronario (véase más adelante), la ecografía carotídea proporciona una instantánea temporal del efecto acumulado de todos los factores de riesgo cardiovascular sobre el árbol arterial, minimizando así la incertidumbre inherente a la variabilidad individual.

Numerosos estudios han demostrado que el grado de aterosclerosis carotídea medido por ecografía se asocia con los factores de riesgo cardiovascular y con la existencia de ECC<sup>22-26</sup>. Además, mediante estudios secuenciales, puede valorarse la progresión de las lesiones carotídeas y constatar su relación con la potencia de los factores de riesgo poblacionales<sup>27</sup> o tras su modificación en estudios de intervención<sup>28</sup>. Finalmente, lo más importante de cara a la idoneidad de la ecografía carotídea para mejorar la predicción del riesgo es que al menos 6 estudios de observación en personas asintomáticas de más de 45 años de edad han encontrado que el GIM es un factor de riesgo independiente de la incidencia de ECC<sup>20,29-32</sup> y de accidente cerebrovascular<sup>20,30,33</sup>. En estos estudios el hallazgo de un GIM aumentado y/o la detección de placas de ateroma supuso un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular de hasta 5,0, más allá del valor predictivo de los factores de riesgo tradicionales. Este nivel de riesgo es similar al observado en prevención secundaria, por lo que una ecografía carotídea patológica predice un riesgo equivalente al del paciente con ECC. Evidentemente, hay que definir el punto de corte del GIM para poder adscribir a su medición en un paciente dado un valor normal o patológico. El modo más lógico de hacerlo es el que han utilizado los estudios con mayor número de sujetos<sup>20,31,33</sup>, que consiste en considerar el cuartil o quintil superior de la distribución de GIM de la población como el más anormal y, por tanto, que sirve para determinar el riesgo relativo o la razón de riesgo de episodios cardiovasculares en comparación con los percentiles inferiores. De modo ideal, un laboratorio ecográfico debería contar con ecografistas experimentados y evaluar un número suficiente de casos como para poder definir normalidades en cada población antes de que el clínico tome decisiones en función del valor del GIM. Una revisión reciente de estudios en individuos normales, procedentes de distintas áreas geográficas, encuentra que la mayoría de GIM patológicos en la pared posterior de la carótida común se encuentran por encima del percentil 75 de los valores de los controles<sup>34</sup>. Los estudios que relacionan el GIM con el riesgo de ECC o accidente cerebrovascular demuestran que el ries-

go de padecer un primer infarto de miocardio aumenta a partir de un GIM carotídeo de 0,82 mm, y el de sufrir un primer episodio de ictus, a partir de 0,75 mm, mientras que una progresión anual de 0,034 mm o mayor aumenta notablemente el riesgo de futuros episodios<sup>34</sup>. En estudios en los que se proporcionan datos sobre la existencia de placas, que siempre se asocian a un GIM mayor que cuando no hay placas, se sugiere que su mera detección es ya un equivalente de alto riesgo<sup>35,36</sup>. Sin embargo, las diferencias entre estudios, tanto en características de población como en detalles técnicos o en la manera de definir lo que es una placa (que varía desde un GIM > 1,2 mm a > 2,0 mm), dificultan una definición precisa del aumento del riesgo a partir de estos hallazgos. En todo caso, parece razonable considerar como un equivalente de alto riesgo la detección de placas que ocluyen  $\geq 25\%$  del lumen de un vaso carotídeo.

Otro aspecto de la ecografía carotídea es su capacidad para predecir, en el caso de lesiones avanzadas, la composición de las placas y sus susceptibilidad para romperse y embolizar, causando episodios isquémicos cerebrales. Existen dos tipos generales de lesiones observables por ecografía: lesiones hiperecogénicas, que indican la existencia de fibrosis y mineralización (placas estables) (fig. 2), y placas hipoeocóicas, que indican la existencia de contenido lipídico, hemorragia o tejido necrótico (placas vulnerables o inestables) (fig. 3); estas últimas tienen un alto poder predictivo de la incidencia de ictus isquémico<sup>37,38</sup>.

### Detección de calcio coronario por TC

La técnica de la TC de haz de electrones, desarrollada en la última década, o las más recientes de TC helicoidal y TC multicorte con sincronización cardíaca, requieren un equipamiento costoso y, por ahora, poco disponible, si bien se considera que sus hallazgos (depósitos de calcio coronario) tienen valor predictivo del riesgo de desarrollar episodios clínicos de ECC<sup>39</sup>. Estas técnicas son muy sensibles para la detección de calcificaciones en las arterias coronarias (fig. 4), un marcador reconocido de aterosclerosis, y además pueden cuantificar las áreas calcificadas en unidades de densidad tisular. En pacientes con ECC, la cantidad de calcio detectada por TC se correlaciona con los hallazgos angiográficos y puede utilizarse en estudios secuenciales de progresión o regresión de lesiones<sup>9,40</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que puede haber placas vulnerables e incluso estenosis graves en ausencia de calcificación<sup>41</sup>. En una cohorte amplia de individuos asintomáticos con una edad media de 53 años



*Figura 4.* TC multicorte (grosor del corte, 5 mm). Tronco de la coronaria izquierda y la descendente anterior, donde se observa una calcificación importante en la coronaria izquierda (puntas de flecha) y otras calcificaciones en la descendente anterior (flechas). (Cortesía del Dr. V. Cervera, Hospital General de Valencia, ERESA.)

*Figura 5.* RM cardíaca, secuencia de gradiente 2D. Imagen normal de la arteria coronaria izquierda y descendente anterior. (Cortesía del Dr. J.R. Ayuso, Centre de Diagnòstic per la Imatge, Hospital Clínic, Barcelona.)

estudiados con TC de haz de electrones y seguidos durante más de 3 años, una puntuación alta de calcio coronario tuvo un alta capacidad predictiva de la incidencia de enfermedad coronaria, similar a la situación de prevención secundaria, de la cual puede considerarse un equivalente<sup>42</sup>. En otro estudio

prospectivo de un grupo seleccionado de personas en prevención primaria de mayor edad (media, 62 años) y con una puntuación muy alta de calcio coronario, la tasa anual de episodios coronarios fue del 25%, 3-4 veces superior a la observada en controles históricos con defectos graves en las pruebas de imagen de perfusión miocárdica<sup>43</sup>. Sin embargo, otro gran estudio no logró demostrar que la carga de calcio coronario fuera más informativa que la puntuación de riesgo de Framingham en la predicción de episodios clínicos de ECC en individuos de alto riesgo<sup>44</sup>. Está claro que estas técnicas avanzadas de TC permiten diagnosticar de modo incruento fases avanzadas de aterosclerosis coronaria, pero no está clara su capacidad predictiva más allá de los factores de riesgo tradicionales, por lo que aún es prematuro recomendar su utilización en la evaluación del riesgo coronario<sup>41</sup>. La reducción de los costes y la mayor disponibilidad de estas técnicas, que permiten realizar más estudios prospectivos, pueden suponer un avance importante en la mejoría de la predicción del riesgo coronario en individuos seleccionados.

### Resonancia magnética

A pesar de que su resolución aún deja mucho que desear, la resonancia magnética (RM) puede utilizarse a modo de coronariografía incruenta para detectar lesiones oclusivas coronarias en pacientes sintomáticos<sup>45</sup>, por lo que también podría aplicarse al diagnóstico de individuos asintomáticos seleccionados por un riesgo muy alto. Sin embargo, la visualización de unas arterias coronarias aparentemente normales por RM cardíaca convencional (fig. 5) no descarta que existan placas que ocluyen menos del 50% del lumen vascular, que con frecuencia son vulnerables y susceptibles de causar episodios isquémicos. Recientemente, han empezado a presentarse evidencias de que una técnica de RM de alta resolución espacial puede medir el engrosamiento de las paredes de las arterias coronarias<sup>46</sup>. Determinar si una placa de ateroma es estable o vulnerable en función de su composición tiene una importancia obvia de cara al riesgo de accidentes isquémicos. En este sentido, la RM podría tener un futuro prometedor, puesto que permite la caracterización incruenta de diversos tejidos, entre ellos las lesiones ateroscleróticas, si bien por ahora sólo se ha conseguido en arterias de gran calibre. En todo caso, no existe aún suficiente experiencia sobre la capacidad predictiva del riesgo cardiovascular de los hallazgos de la RM vascular, una técnica costosa y poco disponible<sup>9</sup>.

## Estudio de la función endotelial

Aparte de regular numerosas funciones vasculares, el endotelio es la primera estructura lesionada por los cambios hemodinámicos sanguíneos y por las alteraciones humorales relacionadas con los factores de riesgo. Las alteraciones asociadas a la aterosclerosis y sus factores de riesgo afectan a la síntesis y la liberación de sustancias vasoactivas derivadas del endotelio, siendo la más llamativa la reducción de la producción de óxido nítrico o factor relajante derivado del endotelio, una molécula sintetizada por la sintasa del óxido nítrico a partir del aminoácido L-arginina<sup>47</sup>. Los defectos de la vía L-arginina-óxido nítrico o la lesión endotelial de cualquier tipo afectan la producción de óxido nítrico, lo cual causa modificaciones funcionales (inhibición de la vasodilatación o vasoconstricción paradójica) y estructurales (crecimiento del músculo liso, adhesión de células sanguíneas) de la pared arterial que son responsables del inicio, el desarrollo y la progresión de la enfermedad aterosclerótica y se engloban bajo el término de disfunción endotelial<sup>48-50</sup>.

La disfunción endotelial asociada a la aterosclerosis se demostró inicialmente en la circulación coronaria de pacientes con ECC<sup>51-53</sup>, y subsiguientemente se desarrolló un método incruento para estudiarla en las arterias braquial o femoral superficial mediante ecografía de alta resolución<sup>54</sup>. Las respuestas del endotelio de las arterias periféricas se correlacionan con las variaciones de la circulación coronaria en pacientes evaluados con ambos métodos, por lo que la buena o mala función endotelial en la arteria braquial se considera un equiva-

lente de fenómenos similares en la circulación coronaria<sup>55</sup>. La técnica de estudio ecográfico de la función endotelial en la arteria braquial, que es la más ampliamente utilizada, evalúa los cambios de calibre del vaso ante dos tipos diferentes de estímulos: el aumento de flujo postisquemia inducida por un torniquete, que libera óxido nítrico endógeno, relajante del músculo liso, y en condiciones normales causa una vasodilatación que es, por definición, dependiente del endotelio, y la administración de nitroglicerina sublingual como donante exógeno de óxido nítrico, que produce una vasodilatación independiente del endotelio y refleja el funcionamiento del músculo liso arterial (fig. 6)<sup>48-50</sup>. Una variante algo más cruenta de la técnica consiste en inducir dilatación endotelio-dependiente y endotelio-independiente mediante infusión intraarterial de dosis crecientes de acetilcolina y nitroprusiato, respectivamente, y evaluar los cambios de flujo con métodos pletismográficos<sup>56</sup>.

Se ha constatado que todos los factores de riesgo, tanto los tradicionales (edad, menopausia, tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes) como los emergentes (lipoproteína[a], hiperhomocisteinemia, oxidación de LDL), reducen la dilatación dependiente del endotelio, y que esta alteración es reversible tras el tratamiento de los factores modificables<sup>48-50</sup>. También hay datos que sugieren que la obesidad visceral, un problema epidémico en el mundo desarrollado, de gran importancia por su íntima relación con el síndrome metabólico, es un fuerte determinante de disfunción endotelial<sup>57-59</sup>. Además, hay evidencias sobre el

*Figura 6.* Ecografía en modo B. Cortes longitudinales de la arteria braquial durante el estudio de la función endotelial. Las cifras son medidas del calibre de la arteria (en milímetros  $\times$  10). A: Función endotelial normal, con un aumento del calibre de la arteria postisquemia y una vasodilatación más acusada tras la administración de nitroglicerina sublingual. B: Disfunción endotelial, con vasoconstricción paradójica postisquemia y escasa vasodilatación tras la administración de nitroglicerina. (Cortesía de la Dra. I. Núñez, Centre de Diagnòstic per la Imatge, Hospital Clínic, Barcelona.)

aumento del papel modulador de la función endotelial que tienen ciertos nutrientes considerados como beneficiosos para el riesgo cardiovascular, como los ácidos grasos n-3, las vitaminas antioxidantes, el ácido fólico y L-arginina<sup>60</sup>, o la dieta mediterránea en general<sup>61</sup>. Incluso se ha demostrado que otro componente de un estilo de vida saludable, el ejercicio físico, mejora la función endotelial<sup>62</sup>. Por tanto, la técnica ecográfica de estudio de la función endotelial en las arterias periféricas permite detectar de forma incruenta las fases iniciales de la aterosclerosis, antes de que la lesión anatómica esté establecida, y evaluar el efecto modulador de diversos tratamientos, dietéticos o farmacológicos.

Respecto al valor predictivo de la presencia de disfunción endotelial, están empezando a aparecer evidencias de que su gravedad se relaciona con un peor pronóstico en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria<sup>63,64</sup>. Recientemente, se ha publicado el primer estudio prospectivo que demuestra que la presencia de disfunción endotelial en individuos asintomáticos, aunque con factores de riesgo, se asocia al desarrollo de futuros episodios clínicos coronarios<sup>65</sup>.

Por ahora, el estudio de la función endotelial mediante ecografía de la arteria braquial se ha utilizado más como instrumento de investigación que como método de cribado, y hacen falta más estudios prospectivos que demuestren que puede mejorar la predicción de riesgo convencional. Además de precisar un ecografista experimentado, esta técnica requiere una gran atención a los detalles metodológicos, que aún no están suficientemente estandarizados<sup>66</sup>. Aparte de una gran atención a la propia medición del diámetro arterial, hay que explorar a los pacientes tras un período fijo de ayuno, sin haber fumado ni tomado café al menos 4 h antes y habiendo suspendido cualquier medicación vasoactiva<sup>66</sup>. Recientemente se ha observado que el grado de vasodilatación mediada por el endotelio no es homogéneo a lo largo del día, estando atenuado durante la mañana<sup>67</sup>. Aparte de sus posibles implicaciones en el desarrollo de episodios cardiovasculares, este hecho subraya la necesidad de explorar a los pacientes dentro del mismo horario. Otro aspecto importante es la utilización de un sistema de soporte y estabilización del brazo explorado y del transductor, lo cual facilita mucho el estudio, evitando los desplazamientos, además de mantener una presión constante del transductor sobre el brazo. Por estos motivos, aunque se trata de una técnica muy prometedora, todavía es pronto para indicarla en la evaluación del riesgo cardiovascular<sup>9</sup>.

### Proteína C reactiva

De los numerosos nuevos marcadores del riesgo cardiovascular, también llamados nuevos factores de riesgo o factores de riesgo emergentes<sup>68</sup>, ninguno ha generado tanto interés como un marcador de inflamación de bajo grado, la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs)<sup>69,70</sup>. Esto es así porque ya está suficientemente consolidado el concepto de que, además de estar relacionada con la acumulación de lípidos en la pared arterial, la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria<sup>71</sup>. Al ser la PCR-hs un marcador circulante muy sensible y fácilmente mensurable de inflamación sistémica de bajo grado (a diferencia de la PCR convencional, un reactante de fase aguda que sólo aumenta en caso de inflamación importante, aguda o crónica), su determinación en suero se ha incorporado a la batería de factores de riesgo medidos en varios estudios prospectivos grandes, los cuales han confirmado su valor pronóstico, independiente y más allá de otros factores de riesgo, de la incidencia de enfermedad vascular aterosclerótica en individuos asintomáticos<sup>69,70,72</sup>. En la mayoría de estudios prospectivos en individuos sin ECC previa se ha observado un riesgo relativo ajustado entre 2 y 5 veces superior de enfermedad vascular del cuartil superior frente al cuartil inferior de la distribución de valores de PCR-hs en las poblaciones estudiadas<sup>69</sup>. Aunque la determinación de PCR-hs tiene sus limitaciones (aumentos inespecíficos por trauma o enfermedad inflamatoria intercurrente, estandarización pendiente de los diferentes tests comerciales), su sencillez, sensibilidad, reproducibilidad, así como el relativo bajo coste y la posibilidad de estar ampliamente disponible la hacen muy atractiva, si bien aún es prematuro recomendarla como herramienta generalizable para el pronóstico del riesgo cardiovascular<sup>9</sup>.

### Otras técnicas

Existen otras técnicas que también pueden emplearse en la evaluación de la aterosclerosis preclínica (tabla 1), pero cuya utilidad principal es el diagnóstico de pacientes sintomáticos (con aterosclerosis clínica). El lector interesado puede consultar los trabajos ilustrativos de la metodología y la aplicación de estas técnicas o del valor pronóstico de la positividad de sus resultados<sup>68,73-75</sup>.

### Conclusión

En la actualidad se dispone de tratamientos asequibles, seguros y efectivos para la prevención primaria del riesgo cardiovascular, pero respecto a la salud pública se hace hincapié en seleccionar a los



individuos de más alto riesgo para maximizar la relación coste/beneficio del tratamiento, sobre todo en el caso de los fármacos hipolipemiantes<sup>76,77</sup>. Para definir mejor el riesgo, el clínico tiene a su alcance varias pruebas diagnósticas de aterosclerosis preclínica sencillas, poco costosas y disponibles: la prueba de esfuerzo (sólo útil en varones), el ITB y la ecografía carotídea. Otra técnica muy simple, la PCR-hs, seguramente se incorporará en breve al panel diagnóstico del riesgo cardiovascular. Otros métodos de alto valor predictivo, como los que cuantifican el calcio coronario o proporcionan una angiografía coronaria incruenta (TC y RM de alta sensibilidad), son por ahora demasiado costosos y poco disponibles como para recomendarlos, excepto en casos muy seleccionados de individuos asintomáticos con un riesgo aparente muy alto. Sin embargo, debe recordarse que estos instrumentos diagnósticos tienen su indicación más apropiada en personas de riesgo intermedio, en las que la positividad o la negatividad de los resultados cambiará el pronóstico y, por tanto, el enfoque terapéutico. Otro punto esencial a tener en cuenta es que la demostración de aterosclerosis preclínica en un individuo asintomático debe interpretarse sólo como un factor más de riesgo, que inclina la balanza en el sentido de ser más agresivos en el tratamiento médico, pero de ningún modo representa una indicación para un diagnóstico de presunta ECC mediante técnicas cruentas como la angiografía. Es decir, no debe confundirse la utilización de estas técnicas en el refinamiento del pronóstico cardiovascular del paciente asintomático con su uso en el diagnóstico de la ECC en el paciente sintomático.

## Bibliografía

- Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998;140:199-270.
- Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arteriosclerosis. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler* 2000;12:125-52.
- International Lipid Information Bureau. The ILIB lipid handbook for clinical practice. Blood lipids and coronary heart disease. 2ª ed. New York: ILIB, 2000.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silvershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fotmann S, Sans S, Tolonen H, et al, for the WHO-MONICA Project. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:675-87.
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglus ML, Garside D, et al. Low-risk factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 1999;282:2012-8.
- Jacobson TA, Griffiths GG, Varas C, Gause D, Sung JC, Ballantyne CM. Impact of evidence-based "clinical judgment" on the number of American adults requiring lipid-lowering therapy based on updated NHANES III data: National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2000;160:1361-9.
- Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. AHA Conference Proceedings. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. Noninvasive tests of atherosclerotic burden. *Circulation* 2000;101:E16-22.
- Greenland P, Smith SC, Grundy SM. Current Perspective. Improving coronary risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and non-invasive cardiovascular tests. *Circulation* 2001;104:1863-7.
- Gibbons LW, Mitchell TL, Wei M, Blair SN, Cooper KH. Maximal exercise test as a predictor of risk for mortality from coronary heart disease in asymptomatic men. *Am J Cardiol* 2000;86:53-68.
- Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-6.
- Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985;71:510-5.
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406.
- Persson J, Stavenow L, Wikstrand J, Israelsson B, Formgren J, Berglund G. Noninvasive quantification of atherosclerotic lesions. Reproducibility of ultrasonographic measurement of arterial wall thickness and plaque size. *Arterioscler Thromb* 1992;12:261-6.
- Wendelhag I, Gustavsson T, Suurkula M, Berglund G, Wikstrand J. Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of a computerized system. *Clin Physiol* 1991;11:565-77.
- Wong M, Edelstein J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993;13:482-6.
- Persson J, Formgren J, Israelsson B, Berglund G. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis: direct and indirect validation. *Arterioscler Thromb* 1994;14:261-4.
- Bots ML, Hofman A, Grobee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1885-91.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
- Barth JD. Which tools are in your cardiac workshop? Carotid ultrasound, endothelial function, and magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2001;87(Suppl):A8-14.
- Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Circulation* 2000;31:2426-30.
- Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alazola C, for the ARIC Investigators. Carotid atherosclerosis measured with B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC Study. *Am J Epidemiol* 1991;134:250-6.
- Zambón D, Gilabert R, Ros E, Casals E, Sanllehy C, Rodríguez C, et al. Aterosclerosis carotídea evaluada por ecografía bidimensional en pacientes con hipercolesterolemia primaria. *Med Clin (Barc)* 1995;105:761-7.

25. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima-media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999;30:841-50.
26. Fernández-Miranda C, Aranda JL, Paz M, Núñez V, Gómez González P, Díaz-Rubio P, et al. Aterosclerosis subclínica de la arteria carótida en pacientes con enfermedad coronaria. *Med Clin (Barc)* 2001;116:441-5.
27. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002;155:38-47.
28. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery. Two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 1993;88:20-8.
29. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245-9.
30. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-7.
31. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.
32. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128:262-9.
33. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 2000;151:478-87.
34. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999;22:149-57.
35. Belcaro G, Nicolaides AN, Laurora G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, et al. Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:851-6.
36. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima-media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. The British Regional Heart Study. *Stroke* 1999;30:841-50.
37. Mathiesen EB, Boonaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis. The Tromso Study. *Circulation* 2001;103:2171-5.
38. Gonholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Silleen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 2001;104:68-73.
39. Hecht HS. New developments in atherosclerosis imaging: electron beam tomography. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3:417-24.
40. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998;339:1972-8.
41. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VG. American College of Cardiology/ American Heart Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:126-40.
42. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1253-60.
43. Wayhs R, Zelinger A, Raggi P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events. *J Am Coll Cardiol* 2000;39:225-30.
44. Detrano RC, Wong ND, Doherty TM, Shavelle RM, Tang W, Ginzton LE, et al. Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high risk adults. *Circulation* 1999;99:2633-8.
45. Manning WJ, Li W, Edelman RR. A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography. *N Engl J Med* 1993;328:828-32.
46. Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT, Jayasundera T, Worthley SG, Helft G, et al. Noninvasive in vivo human coronary artery lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;102:506-10.
47. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-12.
48. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:325-33.
49. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Progr Cardiovasc Dis* 1997;39:287-332.
50. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:631-8.
51. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Gantz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
52. Cox DA, Vita JA, Treasure CB, Fish RD, Alexander RW, Ganz P, et al. Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans. *Circulation* 1989;80:458-65.
53. Gordon JB, Ganz P, Nabel EG, Fish RD, Zebede J, Mudge GH, et al. Atherosclerosis and endothelial function influence the coronary vasomotor response to exercise. *J Clin Invest* 1989;83:1946-52.
54. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
55. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delange D, et al. Close relationship of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-41.
56. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323:22-7.
57. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601-10.
58. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Kozaki K, Ako J, Sugimoto N, et al. The impairment of flow-mediated vasodilatation in obese men with visceral fat accumulation. *Int J Obesity* 1998;22:477-84.
59. Ros E, Rodríguez-Villar C, Núñez I, Gilabert R, Conget I. Endothelial dysfunction in healthy subjects without cardiovascular risk factors but with variable adiposity is related to visceral fat accumulation [abstract]. *Eur J Clin Invest* 2001;31(Suppl 1):26.
60. Brown AA, Hu F. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2001;73:673-86.
61. Fuentes F, López-Miranda F, Sánchez E, Sánchez F, Paez J, Paz-Rojas E, et al. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med* 2001;134:1115-9.
62. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:454-60.
63. Suwaid JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-54.
64. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
65. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:191-6.
66. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.

67. Etsuda H, Takase B, Uehata A, Kusano H, Hamabe A, Kuhara R, et al. Morning attenuation of endothelium-dependent, flow-mediated dilation in healthy young men: possible connection to morning peak of cardiac events. *Clin Cardiol* 1999;22:417-21.
68. Harjai KJ. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein(a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med* 1999;131:376-86.
69. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-8.
70. Garcia-Moll X, Kaski JC. Proteína C reactiva como factor de riesgo coronario. *Med Clin (Barc)* 2001;117:303-8.
71. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
72. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
73. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, Borhani NO, Gardin J, Haan MN, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1995;92:720-6.
74. Kronzon I, Tunick PA. Atheromatous disease of the thoracic aorta: pathologic and clinical implications. *Ann Intern Med* 1997;126:629-37.
75. Newman AB, Arnold AM, Burke GL, O'Leary DH, Manolio TA. Cardiovascular disease and mortality in older adults with small abdominal aortic aneurysms detected by ultrasonography: the Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2001;134:182-90.
76. Prosser LA, Stinnett AA, Goldman PA, Williams LW, Hunink MG, Goldman L, Weinstein MC. Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics. *Ann Intern Med* 2000;132:769-79.
77. Gómez-Gerique J. Evaluación farmacoeconómica de la reducción del colesterol con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) en la hipercolesterolemia. *Clin Invest Arterioscler* 2001;134:241-53.