

Concordancia entre la ecografía carotídea y la femoral para el diagnóstico de aterosclerosis subclínica en pacientes con riesgo cardiovascular bajo o intermedio

Concordance between Carotid and Femoral Ultrasound for the Diagnosis of Subclinical Atherosclerosis in Patients with Low or Intermediate Cardiovascular Risk

AUGUSTO J. LÉPORI¹, LUCIANA AUAD², FLORENCIA CRESPO², EDUARDO A. MOREYRA³, MIGUEL TIBALD³, EDUARDO MOREYRA (h)^{MTSAC, 4}

RESUMEN

Introducción: Aproximadamente el 50% de los eventos coronarios y la muerte súbita tienen lugar en pacientes con riesgo cardiovascular bajo o intermedio del puntaje de Framingham. La aterosclerosis subclínica en los territorios carotídeo y femoral es un potente indicador de eventos cardiovasculares. La identificación de los pacientes con aterosclerosis subclínica permite reclasificar el riesgo cardiovascular de manera individual.

Objetivos: Investigar la prevalencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con riesgo cardiovascular bajo o intermedio, evaluar la concordancia entre el eco-Doppler carotídeo y el femoral para su diagnóstico y determinar los indicadores independientes en ambas localizaciones.

Material y métodos: Se realizó eco-Doppler carotídeo y femoral a pacientes con riesgo bajo o intermedio del puntaje de Framingham para detectar aterosclerosis subclínica; se excluyeron los pacientes diabéticos y los tratados con estatinas.

Resultados: Se incluyeron 207 pacientes; el 50,2% eran de riesgo bajo, el 50,2% eran mujeres y la edad media fue de 52 ± 9 años. La prevalencia de aterosclerosis subclínica fue del 42,5%. La concordancia entre el eco-Doppler carotídeo y el femoral fue débil (coeficiente kappa 0,28, IC 95% 0,13-0,44). La edad y el sexo fueron indicadores independientes de aterosclerosis subclínica en ambos territorios, mientras que el tabaquismo fue un poderoso indicador solo en las arterias femorales.

Conclusiones: Aproximadamente el 40% de los pacientes con riesgo cardiovascular bajo o intermedio del puntaje de Framingham tienen evidencia de aterosclerosis subclínica. La concordancia entre el eco-Doppler carotídeo y el femoral es débil, lo que implica que ambos métodos identifican aterosclerosis subclínica en diferentes poblaciones de pacientes.

Palabras clave: Placa aterosclerótica - Arteria femoral - Arterias carótidas - Ultrasonografía, Doppler

ABSTRACT

Background: Approximately 50% of coronary events and sudden death occur in patients with low or intermediate cardiovascular risk, as determined by the Framingham risk score. Subclinical atherosclerosis in the carotid and femoral territories is a powerful predictor of cardiovascular events. Identifying patients with subclinical atherosclerosis allows reclassification of the cardiovascular risk in an individualized manner.

Objective: The aim of this study was to investigate the prevalence of subclinical atherosclerosis in both territories in patients with low or intermediate cardiovascular risk, to evaluate the diagnostic agreement between carotid and femoral Doppler ultrasound, and to determine the independent predictors of subclinical atherosclerosis in both locations.

Methods: Patients with low or intermediate risk of the Framingham risk score underwent carotid and femoral Doppler ultrasound for the diagnosis of subclinical atherosclerosis; patients with diabetes and those treated with statins were excluded.

Results: A total of 207 patients were included: 50.2% were classified as low-risk patients, 50.2% were women, and mean age was 52 ± 9 years. The prevalence of subclinical atherosclerosis was 42.5%. The concordance between carotid and femoral Doppler ultrasound was weak (kappa 0.28; 95% CI, 0.13-0.44). Age and sex were independent predictors of subclinical atherosclerosis in both territories, while smoking was an independent and powerful predictor only in the femoral arteries.

Conclusions: Approximately 40% of patients with low or intermediate cardiovascular risk of the Framingham risk score have evidence of subclinical atherosclerosis. Concordance between the carotid and femoral Doppler ultrasound is weak, implying that the two methods identify subclinical atherosclerosis in different populations of patients.

Key words: Plaque, Atherosclerotic - Femoral Artery - Carotid Arteries - Ultrasonography, Doppler

REV ARGENT CARDIOL 2016;84:446-452. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i5.9510>

Recibido: 15/06/2016 - Aceptado: 25/07/2016

Dirección para separatas: Eduardo Moreyra - Servicio de Cardiología (2° Piso) - Obispo Oro 42 - (X5000BFB) Córdoba (Capital), Argentina - e-mail: eddie.moreyra@gmail.com

Sanatorio Allende. Córdoba, Argentina

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Residente de Cardiología

² Unidad de Angiología

³ Servicio de Cardiología

⁴ Jefe del Servicio de Cardiología

Abreviaturas

ASC	Aterosclerosis subclínica	C-HDL	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
CV	Cardiovascular	C-LDL	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (CV) continúa siendo la principal causa de muerte en los países desarrollados (1) y es responsable del 35% de las muertes en la Argentina, (2) razón por la cual el esfuerzo debe estar dirigido a diagnosticar los estadios iniciales de la aterosclerosis para prevenir su progresión y evitar sus complicaciones. (3)

En la actualidad se utilizan varios puntajes, basados en la presencia de factores de riesgo coronario, para identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar eventos CV. (4-7) Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de estos puntajes para predecir eventos CV es limitada en los pacientes de riesgo bajo o intermedio. (3, 8, 9) A modo de ejemplo, el 60-70% de los pacientes que presentan un infarto de miocardio o muerte súbita no tienen enfermedad aterosclerótica conocida, y el puntaje de riesgo de Framingham, en el momento del evento, es bajo o intermedio. (1, 10)

La aterosclerosis subclínica (ASC) es una expresión de enfermedad CV que refleja las consecuencias de la exposición crónica a los factores de riesgo en los pacientes con predisposición genética. (3) La presencia de ASC en los territorios carotídeo y femoral es un indicador de enfermedad coronaria y de eventos CV. (11) Por tal motivo, la detección de la ASC permite mejorar la estimación del riesgo y así ajustar la intensidad del tratamiento preventivo. (12)

Existen varios métodos de diagnóstico por imágenes para detectar ASC, como la tomografía computarizada (cuantificación de calcio coronario), (13) la resonancia magnética, (14) la tomografía por emisión de positrones (15) y la ecografía bidimensional o tridimensional de los vasos periféricos. (16)

La ecografía es ideal para detectar la enfermedad CV subclínica a nivel poblacional porque es económica, no utiliza radiaciones, está ampliamente disponible, es sensible para detectar placas y no requiere el uso de sustancia de contraste. (16, 17) En la práctica clínica generalmente se utiliza el eco-Doppler carotídeo para la detección de ASC. Nuestra hipótesis es que el agregado de la evaluación de las arterias femorales permitiría diagnosticar ASC en un número mayor de pacientes, estimando con mayor certeza el riesgo CV individual, con una mínima prolongación de la duración del procedimiento.

El objetivo primario de este estudio fue determinar la concordancia diagnóstica entre el eco-Doppler carotídeo y el femoral para detectar ASC en un grupo de pacientes con riesgo bajo o intermedio y evaluar si ambos procedimientos identificarían al mismo grupo de pacientes, o si la ASC podría estar presente en territorios diferentes debido a distintos factores de riesgo

CV. En el último caso, ambos estudios serían necesarios para evaluar la presencia de ASC. Específicamente, se evaluaron:

1. La prevalencia de ASC en pacientes con riesgo CV bajo o intermedio según el puntaje de Framingham.
2. La concordancia entre ambos métodos para el diagnóstico de ASC.
3. Los indicadores independientes de ASC en cada territorio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal de pacientes atendidos prospectivamente entre mayo de 2013 y septiembre de 2014. La población estuvo constituida por pacientes con riesgo CV bajo o intermedio del puntaje de Framingham que concurren al Departamento de Prevención Cardiovascular de un hospital universitario privado, derivados para la realización de un eco-Doppler carotídeo para detectar ASC. Se excluyeron pacientes con riesgo CV alto (riesgo a 10 años > 20%), antecedentes de enfermedad CV (infarto, revascularización coronaria, accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica), diabéticos y en tratamiento con estatinas.

La evaluación de ASC se realizó con ecógrafos de alta resolución Phillips® 5500 y Phillips® I33, con un transductor lineal de 7 MHz. Se obtuvieron imágenes ecográficas longitudinales y transversales utilizando protocolos estandarizados y validados. (16) En el eco-Doppler carotídeo se evaluaron ambas carótidas primitivas, bifurcaciones carotídeas, bulbos carotídeos y carótidas internas y externas. Durante el procedimiento también se exploraron ambas arterias femorales comunes a nivel de la bifurcación y a 1,5 cm por arriba y por debajo de este punto de referencia. (11)

Se definió ASC a la presencia de placas ateroscleróticas en los territorios carotídeo y/o femoral. La placa aterosclerótica se definió como una estructura localizada en la pared interna del vaso con un engrosamiento de al menos 0,5 mm o al menos en un 50% de la distancia del complejo íntima-media que lo circunda, o como un engrosamiento íntima-media $\geq 1,5$ mm. (18)

Se revisaron las historias clínicas para obtener los datos sobre la presencia de factores de riesgo (hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo y dislipidemia), tratamientos médicos, valores de presión arterial obtenidos en la última consulta y valores de colesterol total, C-HDL y C-LDL medidos en las pruebas de laboratorio más recientes.

El riesgo de eventos CV mortales y no mortales a 10 años se calculó utilizando las fórmulas del modelo de Framingham para cada sexo. Los puntajes de riesgo CV a 10 años < 10% y entre 10% y 20% se consideraron riesgo bajo e intermedio, respectivamente. (4)

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar o media y rango intercuartil (25-75) y se compararon usando el análisis de la varianza o la prueba de Mann-Whitney, según correspondiera. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y se compararon con la prueba de Irwin-Fisher. La concordancia entre la ecografía carotídea y la femoral se evaluó con el coeficiente kappa. Se

realizó un análisis de regresión logística para identificar la asociación de las variables independientes con la presencia de placas ateroscleróticas en los territorios carotídeo y femoral. Se consideró significativo un valor de p menor de 0,05. Para el análisis estadístico se utilizó el programa MedCalc 10.2.0.0.

Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución.

RESULTADOS

De los 357 pacientes enrolados se incluyeron 207 en el estudio (Figura 1); el 49,8% (103) eran hombres y la edad media fue de 52 ± 9 años. En cuanto a sus antecedentes, 46 pacientes (22,2%) eran hipertensos y 50 (24,1%) tabaquistas, el valor medio de colesterol fue de 219 ± 45 mg/dl y el C-HDL medio, de 54 ± 16 mg/dl. Las características basales de acuerdo con el riesgo CV se describen en la Tabla 1.

El riesgo CV bajo se observó en 104 pacientes (50,2%) y 103 pacientes (49,8%) presentaron riesgo intermedio.

La prevalencia de ASC en la cohorte fue del 42,5% (88 pacientes): 28% (29 pacientes) en el grupo de riesgo CV bajo y 57% (59 pacientes) en el grupo de riesgo intermedio. En los pacientes con ASC, solo el territorio carotídeo estaba comprometido en el 41% (36 pacientes), solo el territorio femoral en el 27% (24 pacientes) y el 32% (28 pacientes) presentaba afección de ambos territorios (Figura 2).

La concordancia entre la ecografía femoral y la carotídea fue débil para la cohorte total (kappa 0,28, IC 95% 0,13-0,44) y para los subgrupos de riesgo CV bajo e intermedio, lo que indica una falta de concordancia entre las dos localizaciones de las placas ateroscleróticas (Figura 3).

En la Tabla 2 se describe la prevalencia de las distintas variables clínicas de acuerdo con la presencia o ausencia de ASC.

La edad, el sexo masculino y el tabaquismo fueron las variables que presentaron diferencias significativas entre los grupos y que resultaron ser indicadores independientes de ASC. La edad y el sexo masculino fueron indicadores de ASC en ambos territorios, mientras que

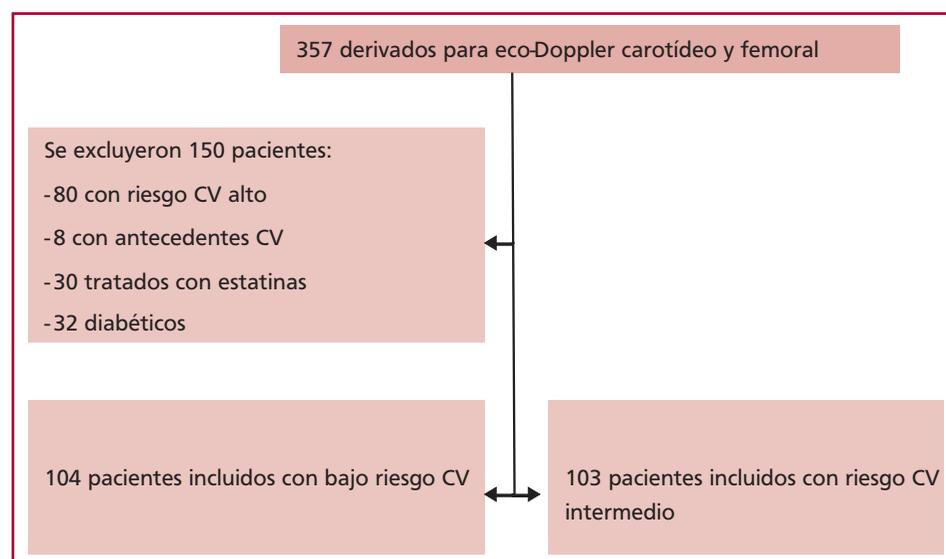


Fig. 1. Registro y distribución de pacientes según el riesgo cardiovascular (CV).

	Población general	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	p
Pacientes, n (%)	207	104 (50,2)	103 (49,8)	0,93
Edad, años, media	52 ± 9	49 ± 8	55 ± 9	< 0,0001
Sexo masculino, n (%)	103 (49,8)	39 (37,5)	64 (62,1)	0,0007
Hipertensión arterial, n (%)	46 (22,2)	14 (13,5)	32 (31,1)	0,004
Fumadores, n (%)	50 (24,1)	12 (11,5)	38 (36,9)	< 0,0001
Colesterol total, media	219 ± 45	216 ± 44	220 ± 46	0,52
C-HDL, media	54 ± 16	$58,8 \pm 17,7$	$49,7 \pm 12,5$	< 0,0001
Aterosclerosis subclínica	88 (42,5)	29 (28)	59 (57)	< 0,0001
Aterosclerosis carotídea	64 (30,9)	22 (21,2)	42 (40,8)	0,0037
Aterosclerosis femoral	52 (25,1)	15 (14,4)	37 (35,9)	0,0007

Tabla 1. Características basales según el riesgo cardiovascular

Fig. 2. Prevalencia y distribución de la aterosclerosis subclínica según el territorio vascular.

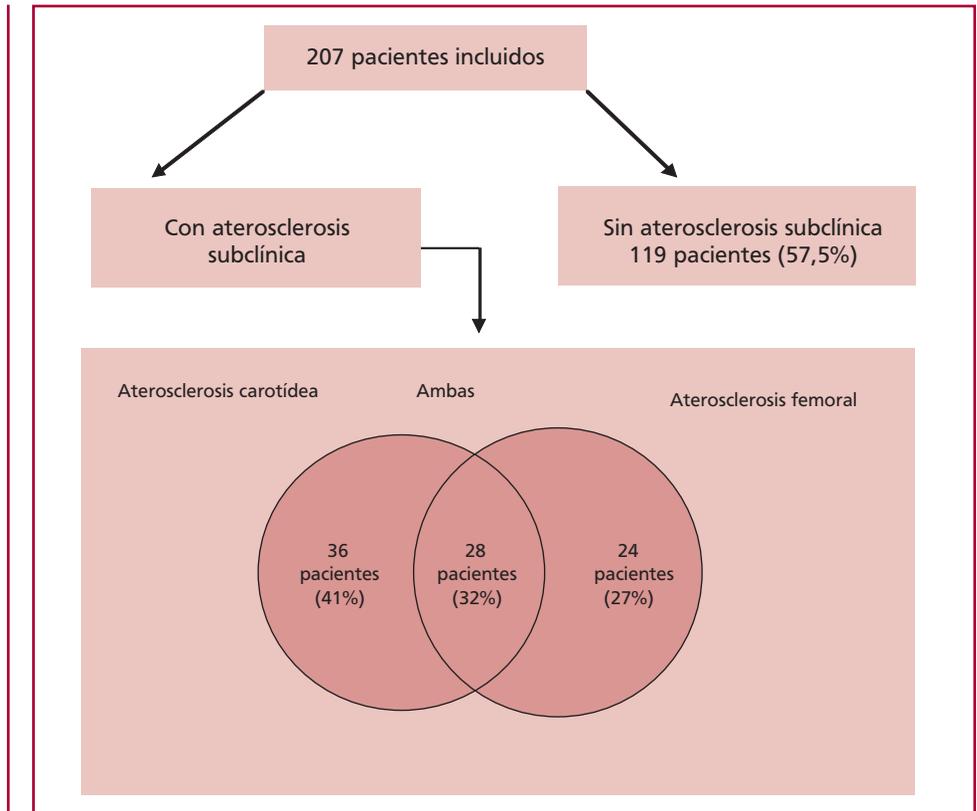
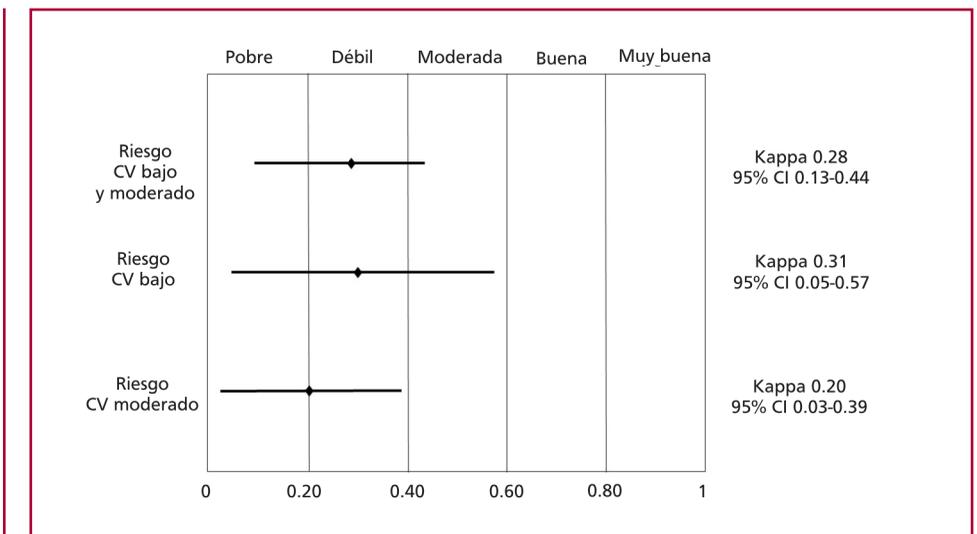


Fig. 3. Concordancia entre el eco-Doppler carotídeo y el femoral según el riesgo cardiovascular (CV) usando el coeficiente kappa.



el tabaquismo fue un poderoso indicador de ASC solo en las arterias femorales (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Los hallazgos de nuestro estudio muestran que el 42,5% de los pacientes asintomáticos con un puntaje de Framingham de riesgo bajo o intermedio presentan ASC detectable a través de la ecografía carotídea o femoral. Además, encontramos una concordancia débil entre la presencia de placas ateroscleróticas en ambos

territorios vasculares, lo que implica que ambas arterias deben ser evaluadas para la detección de ASC. Por último, demostramos que la edad y el sexo son indicadores independientes de ASC en ambas localizaciones, mientras que el tabaquismo es un indicador potente solo en las arterias femorales.

Este estudio corrobora la falta de especificidad del puntaje de Framingham de riesgo bajo o intermedio para excluir la ASC. (17) Un puntaje de Framingham de riesgo bajo o intermedio subestima la presencia de ASC, como se ha confirmado en estudios utilizando

	ASC (-)	ASC (+)	p
Pacientes, n (%)	119 (57,5)	88 (42,5)	-
Edad, años, media	50 ± 8	55 ± 9	< 0,0001
Sexo masculino, n (%)	51 (42,8)	52 (59,1)	0,02
Colesterol total, media	221 ± 40	218 ± 52	0,63
C-HDL, media	54,9 ± 17,6	52 ± 13,2	0,19
Hipertensión arterial, n (%)	24 (20,2)	22 (25)	0,51
Fumadores, n (%)	25 (21)	25 (28,4)	0,28

ASC (-): Ausencia de aterosclerosis subclínica. ASC (+): Presencia de aterosclerosis subclínica. C-HDL: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

Tabla 2. Características de los pacientes según la presencia o ausencia de aterosclerosis subclínica

Tabla 3. Indicadores independientes de aterosclerosis subclínica según el territorio vascular comprometido

	Odds ratio	IC 95%
ASC femoral		
Edad	1,10	1,05-1,15
Sexo masculino	3,41	1,44-8,03
Fumadores	2,52	1,16-5,49
Hipertensión arterial	1,02	0,43-2,42
Colesterol total	0,99	0,98-1,01
C-HDL	0,98	0,95-1,01
ASC carotídea		
Edad	1,06	1,02-1,11
Sexo masculino	2,25	1,09-4,63
Fumadores	1,03	0,48-2,23
Hipertensión arterial	1,76	0,85-3,66
Colesterol total	0,99	0,99-1,01
C-HDL	0,99	0,97-1,02

ASC: Aterosclerosis subclínica. C-HDL: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

la cuantificación de calcio coronario y la angiografía por tomografía computarizada, (19) pero existen pocos estudios que hayan demostrado la prevalencia de placas ateroscleróticas en esta población de riesgo bajo usando eco-Doppler carotídeo y femoral. Es importante identificar la ASC porque es un indicador potente de eventos CV, independientemente de los factores de riesgo tradicionales y de los puntajes de riesgo CV. (11, 13) Encontramos una prevalencia del 42,5%, que es similar a la comunicada por Postley y colaboradores (42%) y mayor que la descripta por Belcaro y colaboradores (10%). (11) La menor prevalencia informada por estos autores probablemente se deba a que estudiaron una población de menor riesgo que no incluyó a los pacientes diabéticos, hipertensos o con valores de colesterol > 200 mg/dl. (11)

El estudio italiano CAFES-CAVE realizó el seguimiento de 10.000 hombres y mujeres con riesgo CV bajo. (11) Todos los pacientes estaban asintomáticos y no tenían enfermedad CV conocida. Los pacientes hipertensos, diabéticos o con dislipidemia fueron excluidos y no se realizó tratamiento de prevención.

La detección de placas ateroscleróticas se realizó con eco-Doppler carotídeo y femoral. Como era de esperar, el riesgo de eventos CV a 10 años fue bajo (7,1%) para toda la cohorte. La tasa de eventos CV a 10 años de los sujetos con placas ateroscleróticas fue del 57% frente al 1% en aquellos sin placas ($p < 0,001$), lo que confirma que la presencia de ASC en los territorios carotídeo y femoral agrega un riesgo sustancial a 10 años, incluso en una población de riesgo muy bajo. Estos pacientes podrían beneficiarse con el tratamiento preventivo con estatinas y aspirina, pero la mayoría no cumple con los criterios recomendados por las guías del ACC/AHA de 2013 para el tratamiento de la hipercolesterolemia para disminuir el riesgo CV en adultos. (20) Nasir y colaboradores mostraron que el 78% de los pacientes con ASC no alcanzaba los criterios de las guías NCEP-ATP III para el tratamiento farmacológico. (19)

En la práctica clínica es frecuente que se realice un eco-Doppler carotídeo para la detección de ASC. La evaluación de las arterias femorales agrega solo unos minutos al procedimiento y tiene el potencial de aumentar la probabilidad de diagnosticar ASC. Con el objetivo de determinar si la evaluación de las arterias femorales identificaría una población diferente de pacientes con ASC, evaluamos la concordancia de ambos procedimientos para el diagnóstico de placas ateroscleróticas y encontramos una concordancia débil entre el eco-Doppler carotídeo y el femoral. La detección de ASC solamente en el territorio carotídeo dejaría de lado a un subgrupo sustancial de pacientes (27%) con ASC solo en las arterias femorales. Por el contrario, el 41% de los pacientes con ASC podrían haber sido clasificados erróneamente si solo se les hubiera realizado un eco-Doppler de las arterias femorales. Estos hallazgos son similares a los descriptos por Postley y colaboradores y a los publicados en el estudio Bogalusa Heart Study, en los que la concordancia del eco-Doppler entre ambos territorios fue baja ($kappa$ 0,19). (21)

Es necesario evaluar ambas arterias debido a la alta prevalencia de placa en solo uno de los territorios. El tabaquismo resultó ser un indicador de ASC en la arteria femoral pero no en la carótida, lo que reafirma el hecho de que la ASC puede estar presente exclusivamente en un territorio vascular. Aunque los factores de

riesgo tradicionales pueden afectar ambos territorios vasculares, el impacto de un factor de riesgo determinado es probablemente diferente, ya que las carótidas son vasos predominantemente elásticos, mientras que las arterias femorales son vasos principalmente musculares con un flujo sanguíneo regional y condiciones hidrostáticas peculiares. (21) Tal como se esperaba, la edad fue un indicador independiente y progresivo de ASC en ambos territorios, como fue informado por otros autores. (17, 22)

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, utilizamos el puntaje de riesgo de Framingham, que no ha sido validado en la población latinoamericana. Aunque la Sociedad Argentina de Cardiología recomienda el uso de la calculadora de riesgo cardiovascular de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud para América Latina, adaptada a la zona B, donde se encuentra la Argentina, decidimos no usarla porque nunca fue validada en este país a través de grandes estudios prospectivos. Incluso, Christen y colaboradores presentaron hallazgos similares a los nuestros en el estudio realizado en la Sociedad Argentina de Cardiología utilizando el puntaje de Framingham-ATP III. (2) Sin embargo, el puntaje de Framingham continúa siendo el método más utilizado en el mundo para estimar el riesgo CV. En segundo lugar, el número de pacientes no fue lo suficientemente grande como para que podamos recomendar rotundamente el uso de ambas pruebas para la detección de ASC; sin embargo, tomando en cuenta que la evaluación del territorio femoral agrega un tiempo mínimo de estudio, creemos que es razonable evaluar ambos territorios durante la detección de ASC. En tercer lugar, no consideramos al incremento del espesor íntima-media entre 0,8 mm y 1,5 mm como un indicador indirecto de ASC, lo cual podría constituir una limitación. Esta decisión se debió a que consideramos que es más una expresión de envejecimiento que un precursor de aterosclerosis. (23, 24) La correlación entre el aumento del espesor íntima-media y los eventos CV es débil y cuestionable, (24, 25) y su estimación requiere un entrenamiento adecuado para lograr resultados confiables; asimismo, existen varias limitaciones técnicas que podrían comprometer su interpretación. (26) En ese sentido, las guías del ACC/AHA de 2013 no recomiendan medir el espesor íntima-media para la evaluación de rutina del riesgo CV. (27)

Como más de la mitad de los eventos CV tienen lugar en individuos que no son identificados por los puntajes de riesgo CV y que, de acuerdo con las guías actuales, no tienen indicación para el tratamiento preventivo, la detección de ASC es fundamental para la mejor identificación del riesgo CV. (1, 20) El eco-Doppler vascular es una técnica ampliamente disponible y económica que puede ser utilizada a nivel poblacional para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse con un tratamiento preventivo más agresivo. Basándonos en nuestros hallazgos, el

examen de un único territorio vascular no puede detectar la presencia de placas ateroscleróticas en otro territorio en aproximadamente el 30-40% de los casos. Por lo tanto, la combinación de eco-Doppler carotídeo y femoral incrementa la predicción de ASC.

CONCLUSIONES

La prevalencia de ASC en este grupo de pacientes de riesgo CV bajo e intermedio fue del 42,5%. La concordancia entre el eco-Doppler carotídeo y el femoral fue débil, lo que implica que se identificaron poblaciones diferentes de pacientes con ASC. La edad y el sexo fueron indicadores independientes de ASC en ambos territorios, mientras que el tabaquismo fue un poderoso indicador de ASC solo en las arterias femorales.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

- Gibbons RJ, Jones DW, Gardner TJ, Goldstein LB, Moller JH, Yancy CW; American Heart Association. The American Heart Association's 2008 Statement of Principles for Healthcare Reform. *Circulation* 2008;118:2209-18. <http://doi.org/fszctv>
- Christen AI, Elikir GD, Brandani LM, Miranda A, Graf S, Ramirez A y cols. Atherosclerosis subclínica y estimación de riesgo coronario: comparación de tablas de riesgo. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:433-40.
- Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: can we, does it matter, and should we? *J Am Coll Cardiol* 2010;56:98-105. <http://doi.org/brjzjb>
- D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53. <http://doi.org/dthnkd>
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611-9. <http://doi.org/cwnz2q>
- Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al; VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:40-7. <http://doi.org/dxk72q>
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003. <http://doi.org/fksv94>
- Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med* 2006;355:2615-7. <http://doi.org/c7gcwb>
- Schlendorf KH, Nasir K, Blumenthal RS. Limitations of the Framingham risk score are now much clearer. *Preventive Medicine* 2009;48:115-6. <http://doi.org/cspkzj>
- Lauer MS. Primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: the high public burden of low individual risk. *JAMA* 2007;297:1376-8. <http://doi.org/fqg94c>
- Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis* 2001;156:379-87. <http://doi.org/ds5q77>
- Preis SR, Hwang SJ, Fox CS, Massaro JM, Levy D, Hoffmann U, et al. Eligibility of individuals with subclinical coronary artery calcium

and intermediate coronary heart disease risk for reclassification (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2009;103:1710-5. <http://doi.org/dtsc9>

13. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358:1336-45. <http://doi.org/c2f4nq>

14. Zhao X, Zhao Q, Chu B, Yang Y, Li F, Zhou XH, et al. Prevalence of compositional features in subclinical carotid atherosclerosis determined by high-resolution magnetic resonance imaging in chinese patients with coronary artery disease. *Stroke* 2010;41:1157-62. <http://doi.org/b9wv3h>

15. Noh TS, Moon SH, Cho YS, Hong SP, Lee EJ, Choi JY, et al. Relation of carotid artery 18F-FDG uptake to C-reactive protein and Framingham risk score in a large cohort of asymptomatic adults. *J Nucl Med* 2013;54:2070-6. <http://doi.org/bqkr>

16. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111. <http://doi.org/dvkw3>

17. Postley JE, Perez A, Wong ND, Gardin JM. Prevalence and distribution of sub-clinical atherosclerosis by screening vascular ultrasound in low and intermediate risk adults: the New York physicians study. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1145-51. <http://doi.org/crhwfr>

18. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701. <http://doi.org/m5d>

19. Nasir K, Michos ED, Blumenthal RS, Raggi P. Detection of high-risk young adults and women by coronary calcium and National Cho-

lesterol Education Program Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1931-6. <http://doi.org/c36q93>

20. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S1-45. <http://doi.org/wwk>

21. Paul TK, Chen W, Srinivasan SR, He J, Berenson GS. Contrast of the impact of multiple cardiovascular risk factors on the femoral and carotid intima-media thickness in asymptomatic young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 2011;216:359-64. <http://doi.org/c3sbwm>

22. Yerly P, Rodondi N, Viswanathan B, Riesen W, Vogt P, Bovet P. Association between conventional risk factors and different ultrasound-based markers of atherosclerosis at carotid and femoral levels in a middle-aged population. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:589-99. <http://doi.org/bqks>

23. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:177-81. <http://doi.org/fpzj9z>

24. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012;220:128-33. <http://doi.org/c48hvc>

25. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Løchen ML, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. *Stroke* 2007;38:2873-80. <http://doi.org/dncqpm>

26. Coll B, Feinstein SB. Carotid intima-media thickness measurements: techniques and clinical relevance. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:444-50. <http://doi.org/dsjr35>

27. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2935-59. <http://doi.org/f2skw2>