Rev Esp Cardiol. 2012;65(12):1086–1093

Artículo original

Grosor íntima-media carotídeo en población española: valores de referencia y asociación con los factores de riesgo cardiovascular

Maria Grau[a,*], Isaac Subirana[a,b], David Agis[b,c], Rafel Ramos[d], Xavier Basagaña[b,c], Ruth Martí[d], Eric de Groot[e], Roman J. Arnold[f], Jaume Marrugat[a], Nino Künzli[g,h] y Roberto Elosua[a,b]

[a] *Grup d'Epidemiologia i Genètica Cardiovascular, Programa de Recerca en Processos Inflammatoris i Cardiovasculars, IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, España*
[b] *CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España*
[c] *Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL), Barcelona, España*
[d] *Unitat de Recerca en Atenció Primària de Girona, Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol i Unitat Docent de Medicina de Família de Girona, Institut Català de la Salut (ICS), Girona, España*
[e] *Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Ámsterdam, Países Bajos*
[f] *ICICORELAB, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España*
[g] *Swiss Tropical and Public Health Institute (SwissTPH), Basilea, Suiza*
[h] *University of Basel, Basilea, Suiza*

Historia del artículo:
Recibido el 21 de febrero de 2012
Aceptado el 18 de abril de 2012
On-line el 28 de septiembre de 2012

Palabras clave:
Grosor íntima-media carotídeo
Ultrasonografía carotídea
Factores de riesgo cardiovascular
Aterosclerosis preclínica
Riesgo cardiovascular

RESUMEN

Introducción y objetivos: El grosor íntima-media carotídeo medido por ultrasonografía es un predictor de acontecimientos cardiovasculares barato y no invasivo. Se analizaron los valores de referencia del grosor íntima-media carotídeo en población española de 35-84 años y su asociación con los factores de riesgo cardiovascular (edad, tabaquismo, diabetes mellitus, presión de pulso, perfil lipídico e índice de masa corporal).
Métodos: Estudio transversal de base poblacional llevado a cabo en Girona (España). Se describieron los grosores íntima-media medio y máximo de la arteria carótida y sus tres segmentos (carótida común, interna y bulbo carotídeo). Se recogió información sobre factores de riesgo cardiovascular y se analizó su asociación con el grosor íntima-media carotídeo mediante modelos de regresión lineal.
Resultados: Se incluyó a 3.161 sujetos (el 54% mujeres), con una media de edad de 58 años. La media del grosor íntima-media carotídeo común fue mayor en los varones que en las mujeres (0,71 frente a 0,67 mm). Los principales predictores de esta medida fueron la edad (coeficiente para incremento de 10 años, 0,65 y 0,58 en varones y mujeres respectivamente), el tabaquismo en los varones (coeficiente, 0,26), el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en las mujeres (coeficiente para incremento de 10 mg/dl, incremento de –0,08) y la presión de pulso en ambos sexos (coeficientes para incremento de 10 mmHg, 0,23 los varones y 0,08 las mujeres). Los resultados fueron similares en las medias de grosor íntima-media carotídeo de los tres segmentos.
Conclusiones: Este estudio de base poblacional muestra la amplitud de valores de referencia para el grosor íntima-media carotídeo en población española. Sus principales determinantes son la edad y la presión de pulso en ambos sexos.
© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Carotid Intima-media Thickness in the Spanish Population: Reference Ranges and Association With Cardiovascular Risk Factors

Keywords:
Carotid intima-media thickness
Carotid ultrasonography
Cardiovascular risk factors
Preclinical atherosclerosis
Cardiovascular risk

ABSTRACT

Introduction and objectives: Carotid intima-media thickness as measured with ultrasonography is an inexpensive and noninvasive predictor of cardiovascular events. The objectives of this study were to determine the population reference ranges of carotid intima-media thickness for individuals aged 35-84 years in Spain and to analyze the association of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk factors (age, smoking, diabetes, pulse pressure, lipid profile, and body mass index).
Methods: Population-based cross-sectional study conducted in Gerona (Spain). We described the mean and maximal values of carotid intima-media thickness of the carotid artery and of its 3 segments (common carotid, carotid bulb and internal carotid). We assessed cardiovascular risk factors and analyzed their association with carotid intima-media thickness using adjusted linear regression models.
Results: A total of 3161 individuals (54% women) were included, with mean age 58 years. Men showed significantly higher mean common carotid intima-media thickness than did women (0.71 vs 0.67 mm). The strongest predictors of this measure were age (coefficients for 10-year increase: 0.65 and 0.58 for women and men, respectively), smoking in men (coefficient: 0.26), high-density lipoprotein cholesterol in women (coefficient for 10 mg/dL, increase: −0.08) and pulse pressure in both sexes (coefficients for

* Autor para correspondencia: Grup d'Epidemiologia i Genètica Cardiovascular, IMIM, Dr. Aiguader 88, 08003 Barcelona, España.
Correo electrónico: mgrau@imim.es (M. Grau).

0300-8932/$ – see front matter © 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.04.026

10 mmHg increase: 0.08 and 0.23 for women and men, respectively). The results were similar for the mean carotid intima-media thickness of all the segments.
Conclusions: This population-based study presents the reference ranges for carotid intima-media thickness in the Spanish population. The main determinants of carotid intima-media thickness were age and pulse pressure in both sexes.

Full English text available from: www.revespcardiol.org
© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

AC: arteria carótida
ACC: arteria carótida común
ACI: arteria carótida interna
BC: bulbo carotídeo
cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
GIM: grosor íntima-media

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los países occidentales[1]. La base común de este grupo de enfermedades es la aterosclerosis, un proceso degenerativo crónico que se produce principalmente en las arterias de tamaño grande y medio, caracterizado morfológicamente por un engrosamiento focal asimétrico de la capa más interna de la arteria, la íntima[2].

El largo periodo de inducción de la aterosclerosis hace que este trastorno sea adecuado para el estudio de la enfermedad subclínica con fines preventivos. Por ejemplo, la ecografía carotídea puede utilizarse para detectar la enfermedad subclínica, ya que proporciona medidas del grosor íntima-media (GIM) y determina la presencia de placas de aterosclerosis. Las ventajas de la ecografía carotídea son que es una técnica no invasiva, relativamente barata y que no comporta irradiación; así pues, esta exploración puede realizarse de manera repetida sin que ello tenga efectos adversos para el sujeto[3,4]. En estudios previos se ha demostrado la asociación del GIM carotídeo con los factores de riesgo cardiovascular y con la incidencia de eventos cardiovasculares[5–7]. Concretamente, los resultados de un metaanálisis han mostrado que para una diferencia absoluta del GIM carotídeo de 0,1 mm, el riesgo de un futuro infarto de miocardio aumentaba en un 10-15% y el riesgo de ictus, un 13-18%[8].

En España, los valores del GIM carotídeo se han descrito anteriormente en muestras de pequeño tamaño no representativas[9–11]. En el presente estudio, hemos descrito los límites de referencia de los valores del GIM carotídeo y de su asociación con los factores de riesgo cardiovascular en una muestra de población española de una gama de edades amplia y de garantizada representatividad de la población.

Los objetivos del estudio son: *a)* describir los límites de referencia poblacionales en los valores medios y máximos de la arteria carótida común (ACC) y todos los segmentos de la arteria carótida (AC), como la ACC, el bulbo carotídeo (BC) y la arteria carótida interna (ACI), según la edad y el sexo, en individuos de 35-84 años de España, y *b)* analizar la asociación del GIM de la ACC y la AC con los factores de riesgo cardiovascular en una muestra de base poblacional.

MÉTODOS

Diseño y población del estudio

El proyecto Registro Gerundense del Corazón (*Registre Gironí del Cor* [REGICOR]) incluye una serie de cohortes de base poblacional, reclutadas de forma aleatoria a partir del censo más reciente, para participar en tres estudios transversales de 1995, 2000 y 2005[12]. Nuestros análisis se basan en los datos transversales del GIM carotídeo obtenidos por primera vez en las evaluaciones de seguimiento de esas cohortes realizadas entre 2007 y 2010. En este seguimiento participaron personas de las seis comarcas de la provincia de Girona (España), representativas de una población de aproximadamente 600.000 habitantes. Los participantes incluidos entre 2007 y 2010 tenían 35-84 años de edad, habían vivido en el área de referencia durante un mínimo de 6 meses, no tenían enfermedad terminal y no estaban internados. Para los fines del presente análisis, excluimos a los participantes con antecedentes de enfermedad cardiovascular previa.

Se contactó por carta con los participantes para informarles de los objetivos del estudio y las pruebas que se realizarían. Se les pidió que permanecieran en ayunas durante al menos las 10 h previas a la cita concertada; se les proporcionó un número de teléfono para las preguntas que pudieran tener. Se contactó con los participantes 1 semana antes del examen para confirmar su asistencia. Todos los participantes fueron debidamente informados y dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio; se enviaron los resultados del examen a cada uno de ellos. El comité ético local aprobó el estudio.

Ecografía carotídea

Dos ecografistas capacitados realizaron las exploraciones de ecografía carotídea con un ecógrafo Acuson XP128 equipado con un transductor L75-10 MHz y un programa informático de frecuencia ampliada (Acuson-Siemens; Mountainview, California, Estados Unidos). Se obtuvieron imágenes de ecografía en modo B de los segmentos ACC, BC y ACI (fig. 1 del material adicional). Los archivos de imagen se grabaron y se enviaron al *Academic Vascular Image Centre* de Ámsterdam para su análisis. Se realizaron las mediciones en un segmento de 1 cm en la ACC distal (1 cm proximal a la dilatación del BC), 1 cm en el BC (1 cm proximal a la división del flujo) y 1 cm en la ACI proximal (inmediatamente distal a la división del flujo) de las arterias de los lados derecho e izquierdo. Se hicieron mediciones cada 1 mm en cada segmento de 1 cm, y a partir de ellas se calcularon los valores medios y máximos. Los análisis de imagen los llevaron a cabo evaluadores capacitados y expertos empleando un programa informático validado (eTRACK) y ya utilizado en estudios previos[13].

Las medidas consideradas en estos análisis fueron los valores medio y máximo del GIM de los segmentos ACC y AC (ACC, BC y ACI) en las arterias carótidas derecha e izquierda. El GIM carotídeo medio se definió como el promedio de las medidas del GIM derecha e izquierda y el GIM máximo, como el promedio de los valores máximos observados en los segmentos de ACC derecho e izquierdo. De manera análoga, el GIM de la AC medio se definió como el promedio de todas las mediciones del GIM en los tres segmentos derechos e izquierdos de la AC (ACC, BC y ACI), y el GIM máximo de la AC se calculó mediante el promedio de los valores máximos observados en esos seis segmentos.

No se dispuso de los valores medio y máximo del GIM carotídeo de al menos una de las seis localizaciones carotídeas en el 22,8% de

los participantes. Los valores de los lugares no disponibles se imputaron a partir de modelos lineales multivariables de los valores medio y máximo del GIM carotídeo como función del sexo, la edad y el índice de masa corporal (IMC), con un ajuste con el método de imputación múltiple[14]. Se imputaron en total 983 (5,2%) valores del GIM carotídeo. Las medias de las seis localizaciones se combinaron en un promedio sin ponderar para estimar el GIM de la AC.

Realizamos un análisis de reproducibilidad en 42 sujetos que habían sido examinados por tres ecografistas en dos visitas diferentes. Como consecuencia de los datos no disponibles, en la serie final de datos los sujetos examinados dispusieron de un promedio de 4,3 medidas (intervalo, 2-6). Los coeficientes de correlación intraclase entre los ecografistas y dentro de los resultados de un mismo ecografista, para la media de la ACC, fueron 0,83 y 0,85 respectivamente. El coeficiente de variación fue del 7,3% y la diferencia máxima (absoluta) intraindividual, un promedio de 0,098 mm.

Mediciones

Realizó los exámenes un equipo de enfermeras y entrevistadores adecuadamente capacitados. Se utilizó una balanza de precisión y de calibrado sencillo para las mediciones de peso y talla, con los participantes en ropa interior y descalzos. Se determinó el IMC dividiendo el peso por el cuadrado de la talla (kg/m^2). La presión arterial se determinó con un esfigmomanómetro (OMRON 711), que se calibraba periódicamente. Se utilizó para cada participante un manguito adaptado al perímetro del brazo (sujetos jóvenes, adultos y obesos). Las determinaciones se llevaron a cabo con el sujeto sentado, tras 5 min de reposo. Se efectuaron dos lecturas y se registró para el estudio el valor más bajo. Se calculó la presión del pulso mediante la diferencia entre la presión arterial sistólica y la diastólica (mmHg).

Se utilizaron cuestionarios estandarizados para obtener datos sobre variables sociodemográficas y de estilo de vida, y sobre los antecedentes y tratamientos previos para la diabetes mellitus, la hipertensión y la hipercolesterolemia. El tabaquismo actual se definió como un tabaquismo activo durante el año anterior.

Se extrajo una muestra de sangre tras un periodo de 10-14 h en ayunas. Las determinaciones del colesterol total y del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) se realizaron por metodología directa (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza).

Se calculó el riesgo coronario de los participantes de 35-74 años de edad mediante la función REGICOR adaptada a partir de la función original de Framingham y validada para una población española[15].

Análisis estadístico

Las variables continuas se resumieron con la media ± desviación estándar o la mediana [intervalo intercuartílico] cuando su distribución se apartaba de la normalidad, y las variables categóricas, mediante proporciones. Se estimaron los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95 de los valores medio y máximo de las medidas del GIM carotídeo, y se estratificaron por grupos de edad de 10 años y por sexo, como en estudios anteriores[5,16–18]. Se estimaron también los percentiles para el subgrupo de no fumadores, para los que tenían niveles óptimos de los factores de riesgo cardiovascular (es decir, cHDL > 40 mg/dl, IMC < 30) y para los que no tenían hipertensión, diabetes mellitus ni hipercolesterolemia. Calculamos también el índice de correlación entre las mediciones del GIM carotídeo y el riesgo coronario a 10 años en el subgrupo de 35-74 años de edad.

Con objeto de estimar la asociación entre las diferentes mediciones del GIM carotídeo y la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, ajustamos dos modelos de regresión lineal para cada medida del GIM carotídeo y sexo. En la primera se introdujo solamente un ajuste para la edad y en la segunda se utilizó, además, un ajuste para la presión del pulso, la diabetes mellitus, el tabaquismo, el colesterol total, el cHDL y el IMC.

El análisis estadístico se realizó con el programa R Statistical Package Versión 2.13.0 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

Tabla 1
Comparación de las características de los participantes y la presencia de factores de riesgo cardiovascular según el sexo

	Mujeres n = 1.708	Varones n = 1.453	p
Edad (años)	59 ± 12	58 ± 12	0,089
Fumadores	13,8%	24,2%	< 0,001
Diabetes mellitus	7,0%	11,0%	< 0,001
Hipertensión	40,8%	48,4%	< 0,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	124 ± 20	131 ± 18	< 0,001
Presión arterial diastólica (mmHg)	76 ± 10	80 ± 10	< 0,001
Presión del pulso (mmHg)	48 ± 16	51 ± 15	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	216 ± 37	208 ± 36	< 0,001
cHDL (mg/dl)	58 ± 12	49 ± 9	< 0,001
IMC	26,8 ± 4,8	27,4 ± 3,8	< 0,001
Riesgo coronario REGICOR	2,17 [1,24-3,52]	3,91 [2,26-6,24]	< 0,001
GIM medio de AC (mm)	0,67 [0,59-0,76]	0,72 [0,63-0,81]	< 0,001
GIM máximo de AC (mm)	0,80 [0,71-0,92]	0,85 [0,74-0,98]	< 0,001
GIM medio de ACC (mm)	0,67 [0,59-0,77]	0,71 [0,61-0,82]	< 0,001
GIM máximo de ACC (mm)	0,79 [0,68-0,90]	0,83 [0,71-0,96]	< 0,001
GIM medio de BC (mm)	0,74 [0,62-0,88]	0,80 [0,67-0,95]	< 0,001
GIM máximo de BC (mm)	0,90 [0,75-1,08]	0,96 [0,80-1,16]	< 0,001
GIM medio de ACI (mm)	0,58 [0,50-0,68]	0,62 [0,53-0,72]	< 0,001
GIM máximo de ACI (mm)	0,70 [0,59-0,83]	0,73 [0,62-0,87]	< 0,001

AC: arteria carótida; ACC: arteria carótida común; ACI: arteria carótida interna; BC: bulbo carotídeo; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; GIM: grosor íntima-media; IMC: índice de masa corporal; REGICOR: *Registre Gironí del Cor*.
Salvo otra indicación, las cifras expresan media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

RESULTADOS

Se incluyó en el estudio a un total de 3.161 sujetos (el 54% mujeres) con una media de edad de 58 años. El GIM de los tres segmentos de la AC (es decir, ACC, BC y ACI) y el GIM de la AC fueron significativamente más elevados en los varones. Los valores de IMC, presión arterial sistólica y diastólica, presión del pulso y prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión y

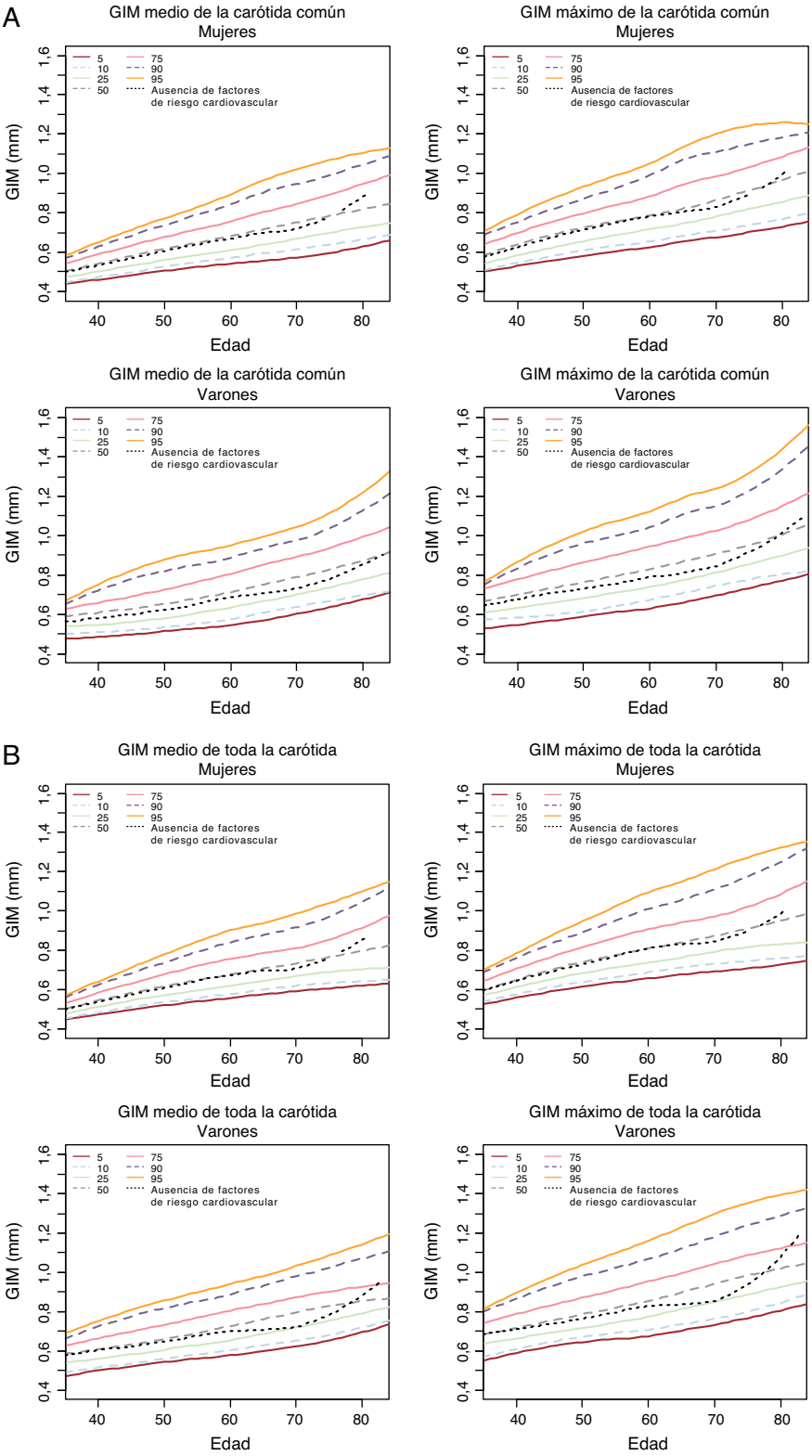

Figura 1. Percentiles (5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 para toda la muestra y 50 para el subgrupo de sujetos sin factores de riesgo cardiovascular) de los valores medio y máximo del grosor íntima-media de la arteria carótida común (mm) (A) y del grosor íntima-media de toda la carótida (mm) (B) estratificados por sexo y edad. GIM: grosor íntima-media. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

tabaquismo fueron también significativamente mayores en los varones, mientras que el colesterol total y el cHDL fueron significativamente más altos en las mujeres (tabla 1).

Percentiles de las mediciones del grosor íntima-media carotídeo

En la figura 1 se muestran los percentiles de los valores medios y máximos del GIM de ACC y AC por edades y sexo respectivamente. La variabilidad de los valores del GIM carotídeo (diferencia entre los percentiles más bajo [5] y más alto [95]) tendieron a aumentar con la edad en ambos sexos. Los percentiles de los valores medio y máximo del GIM de BC y ACI mostraron tendencias similares (fig. 2 del material adicional). El percentil 50 para los subgrupos de mujeres y varones (n = 468 y n = 306 respectivamente) con niveles óptimos de los factores de riesgo cardiovascular fue ligeramente inferior al observado para el conjunto de los participantes. Los valores absolutos que definen todos los percentiles se presentan en las tablas 1–4 del material adicional.

Asociación del grosor íntima-media carotídeo con los factores de riesgo cardiovascular y el riesgo coronario a 10 años

Los coeficientes estimados de la asociación bruta con la edad (10 años) y los valores medio y máximo del GIM de la ACC fueron 0,73 mm (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,68-0,78) y 0,81 mm (IC95%, 0,75-0,86) en las mujeres, respectivamente, y 0,71 mm (IC95%, 0,65-0,77) y 0,83 mm (IC95%, 0,75-0,91) en los varones. Los coeficientes para la edad continuaron siendo significativos al introducir un ajuste adicional de los modelos para los factores de riesgo cardiovascular. Observamos también asociaciones positivas significativas del GIM de la ACC con la presión del pulso y el IMC en ambos sexos y con el tabaquismo, en especial en los varones. En cambio, el cHDL mostró una asociación negativa con el GIM de la ACC significativa únicamente en las mujeres (tabla 2).

La edad (10 años) se asoció también a los valores medio y máximo del GIM de la AC: 0,65 mm (IC95%, 0,61-0,70) y 0,76 mm (IC95%, 0,70-0,82) en las mujeres, respectivamente, y 0,67 mm (IC95%, 0,62-0,72) y 0,81 mm (IC95%, 0,74-0,88) en los varones. La edad continuó siendo el principal factor determinante del GIM de la AC en los modelos con un ajuste respecto a los factores de riesgo cardiovascular. De manera similar a lo observado para el GIM de la ACC, el GIM de la AC mostró asociaciones positivas significativas con la presión del pulso en ambos sexos y con el tabaquismo en los varones, y asociaciones negativas con el cHDL tanto en los varones como en las mujeres. En cambio, el GIM de la AC se asoció significativamente al colesterol total y no se observó asociación alguna con el IMC (tabla 3). Se presentan otros modelos adicionales en los que se considera el GIM del BC y el GIM de la ACI en las tablas 5 y 6 del material adicional.

Los cuartiles del GIM de ACC y del riesgo coronario a 10 años mostraron una correlación uniforme en los diversos grupos de edad de 10 años de los sujetos de 35-74 años (fig. 2). De igual modo, se observaron correlaciones significativas para el riesgo coronario a 10 años y las demás medidas del GIM carotídeo (figs. 3–5 del material adicional).

DISCUSIÓN

En este estudio presentamos los límites de referencia de los valores medios y máximos del GIM carotídeo en una población

Tabla 2
Asociación entre factores de riesgo cardiovascular y promedio de los grosores íntima-media medio y máximo de la arteria carótida común (mm) según el sexo

	Mujeres				Varones			
	GIM medio de ACC		GIM máximo de ACC		GIM medio de ACC		GIM máximo de ACC	
	Coeficiente (IC95%)	p	Coeficiente (IC95%)	p	Coeficiente (IC95%)	p	Coeficiente (IC95%)	p
Edad	0,65 (0,59-0,71)	< 0,001	0,71 (0,63-0,78)	< 0,001	0,58 (0,51-0,65)	< 0,001	0,66 (0,57-0,75)	< 0,001
Fumadores	0,09 (–0,09-0,26)	0,325	0,10 (–0,11-0,31)	0,340	0,26 (0,09-0,43)	0,003	0,26 (0,04-0,49)	0,020
Diabetes mellitus	0,01 (–0,22-0,25)	0,926	–0,05 (–0,33-0,23)	0,722	0,06 (–0,18-0,30)	0,639	0,00 (–0,31-0,31)	0,993
Presión del pulso	0,08 (0,04-0,13)	< 0,001	0,12 (0,06-0,17)	< 0,001	0,23 (0,17-0,29)	< 0,001	0,31 (0,24-0,39)	< 0,001
Colesterol total	0,00 (–0,01-0,02)	0,708	0,01 (–0,01-0,03)	0,457	0,00 (–0,02-0,03)	0,656	0,01 (–0,01-0,04)	0,372
cHDL	–0,08 (–0,14 a –0,03)	0,001	–0,11 (–0,17 a –0,05)	< 0,001	–0,05 (–0,14-0,03)	0,195	–0,08 (–0,19-0,02)	0,131
IMC	0,01 (0,00-0,03)	0,038	0,01 (0,00-0,03)	0,150	0,03 (0,01-0,05)	0,001	0,03 (0,00-0,05)	0,038

ACC: arteria carótida común; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; GIM: grosor íntima-media; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal.
Modelo ajustado por edad (10 años), tabaquismo, diabetes mellitus, presión del pulso (10 mmHg), colesterol total (10 mg/dl), cHDL (10 mg/dl) e IMC.

Tabla 3
Asociación entre factores de riesgo cardiovascular y promedio de los grosores (mm) íntima-media medio y máximo de la arteria carótida según el sexo

	Mujeres				Varones			
	GIM medio de AC		GIM máximo de AC		GIM medio de AC		GIM máximo de AC	
	Coeficiente (IC95%)	p	Coeficiente (IC95%)	p	Coeficiente (IC95%)	p	Coeficiente (IC95%)	p
Edad	0,57 (0,51-0,63)	< 0,001	0,66 (0,58-0,74)	< 0,001	0,58 (0,51-0,64)	< 0,001	0,69 (0,61-0,77)	< 0,001
Fumadores	0,10 (–0,07-0,26)	0,269	0,20 (–0,02-0,42)	0,071	0,22 (0,07-0,37)	0,004	0,23 (0,03-0,43)	0,024
Diabetes mellitus	–0,03 (–0,26-0,19)	0,781	0,01 (–0,27-0,30)	0,922	–0,09 (–0,30-0,12)	0,393	–0,14 (–0,42-0,14)	0,326
Presión de pulso	0,09 (0,05-0,14)	< 0,001	0,12 (0,06-0,17)	< 0,001	0,20 (0,15-0,25)	< 0,001	0,26 (0,20-0,33)	< 0,001
Colesterol total	0,02 (0,01-0,04)	0,008	0,03 (0,01-0,05)	0,003	0,03 (0,01-0,05)	0,003	0,05 (0,02-0,07)	< 0,001
cHDL	–0,06 (–0,12 a –0,01)	0,012	–0,08 (–0,15 a –0,02)	0,011	–0,09 (–0,16 a –0,01)	0,021	–0,10 (–0,20 a –0,01)	0,033
IMC	0,00 (–0,01-0,01)	0,986	–0,01 (–0,02-0,01)	0,397	0,01 (–0,01-0,03)	0,283	0,00 (–0,02-0,02)	0,902

AC: arteria carótida; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; GIM: grosor íntima-media; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal.
Modelo ajustado por edad (10 años), tabaquismo, diabetes mellitus, presión de pulso (10 mmHg), colesterol total (10 mg/dl), cHDL (10 mg/dl) e IMC.

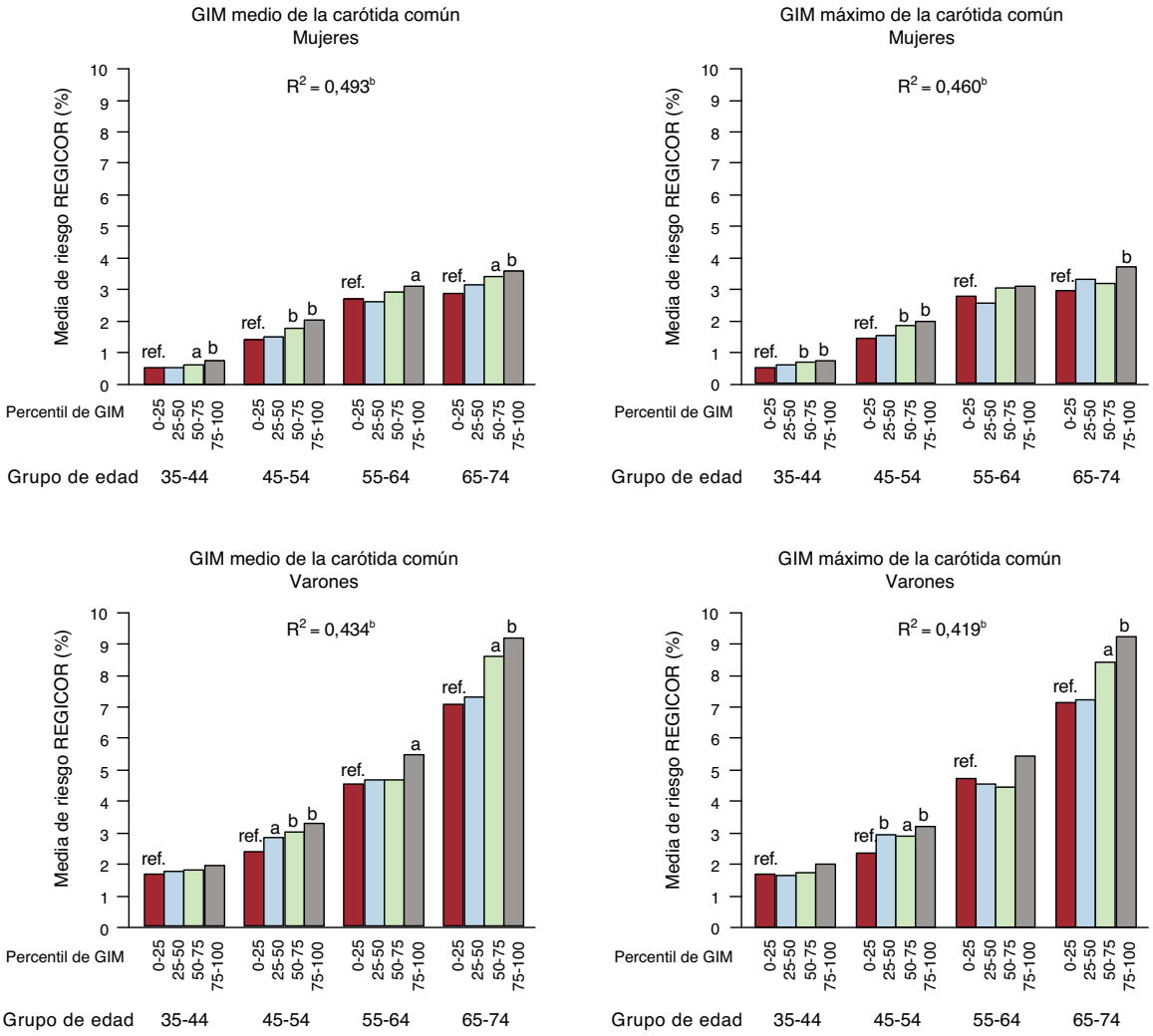

Figura 2. Cuartiles de los valores medio y máximo del grosor íntima-media de la arteria carótida común y riesgo coronario estratificado por sexo y edad. GIM: grosor íntima-media; REGICOR: *Registre Gironí del Cor* (Registro del Corazón de Girona). [a]$p < 0,05$; [b]$p < 0,001$.

española de 35-84 años de edad y sin enfermedad cardiovascular. La disponibilidad de límites de referencia del GIM carotídeo podría ser útil para evaluar la presencia de una enfermedad subclínica en la práctica clínica. En la población estudiada, los valores del GIM carotídeo fueron sistemáticamente superiores en los varones que en las mujeres, y mostraron asociación con la edad, la presión del pulso y el cHDL. Además, el tabaquismo fue un factor determinante del GIM carotídeo significativo sólo en los varones. Nuestros resultados muestran también que los valores del GIM carotídeo se correlacionaron de manera uniforme con el riesgo coronario a 10 años estimado mediante la función de riesgo de Framingham-REGICOR. Por último, los valores del GIM carotídeo en los sujetos con niveles óptimos de factores de riesgo cardiovascular pueden reflejar la progresión natural de la aterosclerosis subclínica.

Comparación con estudios previos

Un reciente estudio europeo que incluyó a 3.711 sujetos con al menos tres factores de riesgo indicó que la latitud era un factor determinante del GIM carotídeo, independientemente de las diferencias entre los países en cuanto a los factores de riesgo cardiovascular establecidos[19]. De hecho, esta asociación es paralela al bien conocido gradiente norte-sur de mortalidad cardiovascular[1]. En consecuencia, los umbrales de referencia del GIM podrían ser diferentes entre distintos países o regiones.

Aunque los valores de referencia propuestos para el GIM carotídeo son muy similares a los descritos en dos estudios previos realizados también en España, estos presentaban algunas limitaciones importantes[9,10]. En primer lugar, podrían estar afectados por un sesgo de selección, ya que los autores analizaron muestras de conveniencia en vez de muestras seleccionadas aleatoriamente. En segundo lugar, su pequeño tamaño muestral limita la robustez de los estimadores, en especial cuando los análisis se estratificaron por grupos de edad y sexo. Con objeto de garantizar la representatividad de la población, las estimaciones realizadas en el presente estudio se basaron en una muestra mucho más amplia que las de los dos estudios previos, y los participantes fueron seleccionados aleatoriamente a partir del censo de población.

Nuestros resultados también son similares a los observados en dos estudios alemanes, el *Gutenberg Heart*[16] y el CAPS *(Carotid Atherosclerosis Progression Study)*[20], en el estudio VITA *(Vascular Interventions/Innovations and Therapeutic Advances)*[17] de Italia y el estudio ARIC *(Atherosclerosis Risk in Communities)* de Estados Unidos[5]. Sin embargo, los resultados del estudio de campo, llevado a cabo también en una población italiana con un máximo de un factor de riesgo, fueron especialmente sorprendentes, ya que los valores del GIM carotídeo fueron muy superiores a los que nosotros

observamos en la población española[18]. El estudio de Rotterdam (Países Bajos) describió también valores superiores a los nuestros; es de destacar que en dicho estudio se reclutó a participantes de edad ≥ 55 años[6]. En consecuencia, es necesaria una interpretación cautelosa de los resultados obtenidos en los más importantes estudios de base poblacional sobre el GIM carotídeo, ya que las edades de los participantes, que es el principal factor determinante del GIM carotídeo, y otros criterios de inclusión no han sido los mismos en todos los estudios.

Nosotros presentamos, además, los umbrales de referencia en una población sin los factores de riesgo cardiovascular clásicos, que refleja principalmente la evolución natural de la aterosclerosis carotídea relacionada con la edad. Estos resultados son similares también a los descritos en el *Gutenberg-Heart Study*[16].

Selección de candidatos a prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

El valor añadido que aporta el GIM carotídeo en la predicción del riesgo cardiovascular más allá del proporcionado por los factores de riesgo clásicos continúa siendo motivo de controversia[21,22]. Hay varios elementos que pueden respaldar la utilidad del GIM carotídeo para mejorar las estratificaciones del riesgo cardiovascular. En primer lugar, esta medida se asocia a los factores de riesgo cardiovascular y a las estimaciones del riesgo coronario ya observadas en estudios anteriores[5–7] y corroboradas en la población española. En segundo lugar, la correcta correlación entre el GIM carotídeo y la presencia de lesiones coronarias observadas en las angiografías coronarias podría ser importante[23]. Por último, el GIM carotídeo desempeña un papel importante como predictor de los eventos de enfermedad cardiovascular observados en varios estudios de base poblacional[5–7], también confirmado en un metaanálisis[8]. Sin embargo, actualmente está en discusión el valor del GIM carotídeo en el examen de detección sistemática del riesgo cardiovascular a escala poblacional[21]. Simon et al[22] justificaron este bajo rendimiento por el moderado riesgo absoluto asociado al aumento del GIM carotídeo (> 1 mm), que fue de un 1-2% por año para la predicción de la enfermedad coronaria.

Para valorar la utilidad del GIM carotídeo en la predicción del riesgo de enfermedad coronaria, varios estudios han analizado la capacidad de discriminación y reclasificación que tiene este parámetro más allá de lo aportado por los factores de riesgo cardiovascular clásicos, con resultados diversos. Por ejemplo, dos estudios europeos (el CAPS y el *Three-City Study*) no observaron una mejora significativa de la capacidad predictiva al incluir el GIM carotídeo en los modelos[24,25]. En cambio, un metaanálisis reciente ha mostrado que la evaluación de la placa carotídea aportó mayor exactitud diagnóstica en la predicción del futuro infarto de miocardio[26]. Los investigadores del *Three-City Study* señalaron también la utilidad de la evaluación ecográfica de las placas carotídeas para la predicción del riesgo de enfermedad coronaria[25]. Sin embargo, los resultados del estudio ARIC apuntan a que incluir los valores del GIM carotídeo no solo mejora las propiedades predictivas de los modelos respecto a lo que proporcionan los factores de riesgo cardiovascular clásicos por sí solos[27], sino también las de la presencia de placa aterosclerótica[28].

Asociación con los factores de riesgo clásicos

En este estudio, la edad fue el más potente factor determinante del GIM carotídeo. Esta asociación fue muy clara en el subgrupo de participantes sin factores de riesgo. De manera similar a lo observado en otros estudios[16], el sexo se asoció también con el GIM, de tal manera que los varones presentaban unos valores superiores a los de las mujeres en todos los grupos de edad. Los factores de riesgo clásicos se asociaron de manera uniforme al GIM carotídeo tanto en los varones como en las mujeres. Nuestros resultados concuerdan con los presentados recientemente en el estudio IMPROVE[19], en el que el sexo, la edad, el tabaquismo y la presión del pulso fueron los principales factores determinantes del GIM carotídeo. Los autores del estudio EVA *(The Vascular Aging)* señalaron que la presión del pulso puede reflejar un aumento de la rigidez arterial y podría ser mejor predictor que la presión arterial sistólica, en especial en sujetos de edad avanzada[29].

La ausencia de asociación entre el tabaquismo y el GIM en las mujeres de nuestro estudio podría estar relacionada con la asociación inversa existente entre la prevalencia de tabaquismo y la edad de las mujeres.

Limitaciones

Este estudio tiene varias posibles limitaciones. En primer lugar, describimos los umbrales de referencia del GIM carotídeo en España empleando una cohorte de un solo centro del noreste de España. Sin embargo, en estudios previos se ha mostrado que la variabilidad en la prevalencia del riesgo cardiovascular es relativamente baja en las diversas comunidades autónomas de España[30]. Por consiguiente, cabe prever que las diferencias sean igualmente de carácter menor en los valores del GIM carotídeo en el mismo contexto. Además, se ha utilizado un diseño similar, basado en una sola zona, para obtener los valores de referencia del GIM carotídeo en Italia y Alemania[16,17]. En segundo lugar, en todo estudio transversal puede haber un sesgo de selección, aunque es probable que sea de escasa magnitud en este caso, ya que el estudio es de base poblacional y no se seleccionó a los participantes según tuvieran o no una alteración del GIM carotídeo. En tercer lugar, el diseño transversal no permite estimar una asociación causal. Serán necesarios nuevos estudios de cohorte de base poblacional en el sur de Europa, para determinar la asociación causal entre la progresión del GIM carotídeo y la incidencia de eventos cardiovasculares, y posiblemente para definir el valor de corte en el que iniciar una intervención agresiva. Todas las mediciones del GIM carotídeo realizadas en este estudio se llevaron a cabo con un protocolo estándar validado en estudios previos[13] y fueron interpretadas por el mismo evaluador experto para evitar errores de medición. Sin embargo, las diferencias en la tecnología ecográfica, la captura de la imagen, la segmentación de la AC y el método de medida del GIM podrían introducir una variabilidad que afectara a los resultados.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio de base poblacional muestran los valores de referencia del GIM carotídeo en la población española. Los principales factores determinantes del GIM carotídeo fueron la edad y la presión del pulso. Además, el riesgo coronario aumentó en los sucesivos cuartiles del GIM carotídeo, independientemente de la edad.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Susanna Tello, Marta Cabañero y Leny Franco la gestión de proyecto y de los datos. Agradecemos también la corrección del texto en inglés a Elaine Lilly, Phd, de *Writer's First Aid*.

FINANCIACIÓN

Esta investigación contó con financiación del Gobierno de España a través del Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Desarrollo Regional Europeo (Red HERACLES RD06/0009); Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PI081327, FIS PI060258); CIBERESP, y Rio-Hortega (CM08-00141); *Fundació La Marató de TV3* (081632); *Agència de Gestió Ajuts Universitaris de Recerca* (2009 SGR 1195) y Beca de la Fundación Española del Corazón, Fuente Liviana y Sociedad Española de Cardiología 2011.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.04.026.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Statistics. Monograph on the Internet. Ginebra: World Health Organization; 2011 [citado 13 Oct 2011]. Disponible en: https://apps.who.int/infobase/
2. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352:1685–95.
3. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. Cerebrovasc Dis. 2007;23:75–80.
4. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force, Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21:93–111.
5. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. Am J Epidemiol. 1997;146:483–94.
6. 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.
7. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1999;340:14–22.
8. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation. 2007;115:459–67.
9. Junyent M, Gilabert R, Núñez I, Corbella E, Vela M, Zambón D, et al. 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. Med Clin (Barc). 2005;125:770–4.
10. Jarauta E, Mateo-Gallego R, Bea A, Burillo E, Calmarza P, Civeira F. Grosor íntima-media carotídeo en sujetos sin factores de riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2010;63:97–102.
11. Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Rodríguez-Sánchez E, Patino-Alonso MC, Magallón-Botaya R, Martínez-Vizcaino V, et al. Grosor íntima-media carotídeo en diabéticos e hipertensos. Rev Esp Cardiol. 2011;64:622–5.
12. Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14:653–9.
13. De Groot E, Van Leuven SI, Duivenvoorden R, Meuwese MC, Akdim F, Bots ML, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008;5:280–8.
14. Su YS, Gelman A, Hill J, Yajima M. Multiple imputation with diagnostics (mi) in R: Opening windows into the black box. J Stat Softw. 2011;45. pii: v45/i02.
15. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. J Epidemiol Community Health. 2007;61:40–7.
16. Sinning C, Wild PS, Echevarria FM, Wilde S, Schnabel R, Lubos E, et al. Sex differences in early carotid atherosclerosis (from the community-based Gutenberg-Heart Study). Am J Cardiol. 2011;107:1841–7.
17. Tosetto A, Prati P, Baracchini C, Manara R, Rodeghiero F. Age-adjusted reference limits for carotid intima-media thickness as better indicator of vascular risk: population-based estimates from the VITA project. J Thromb Haemost. 2005;3:1224–30.
18. Ciccone MM, Balbarini A, Teresa Porcelli M, Santoro D, Cortese F, Scicchitano P, et al. Carotid artery intima-media thickness: normal and percentile values in the Italian population (camp study). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011;18:650–5.
19. Baldassarre D, Nyyssönen K, Rauramaa R, De Faire U, Hamsten A, Smit AJ, et al; IMPROVE study group. Cross-sectional analysis of baseline data to identify the major determinants of carotid intima-media thickness in a European population: the IMPROVE study. Eur Heart J. 2010;31:614–22.
20. Lorenz MW, Von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). Stroke. 2006;37:87–92.
21. Plantinga Y, Dogan S, Grobbee DE, Bots ML. Carotid intima-media thickness measurement in cardiovascular screening programmes. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009;16:639–44.
22. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30:182–5.
23. Granér M, Varpula M, Kahri J, Salonen RM, Nyyssönen K, Nieminen MS, et al. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease. Am J Cardiol. 2006;97:624–9.
24. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) Eur Heart J. 2010;31:2041–8.
25. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. Atherosclerosis. 2011;219:917–24.
26. 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.
27. Nambi V, Chambless L, He M, Folsom AR, Mosley T, Boerwinkle E, et al. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Eur Heart J. 2012;33:183–90.
28. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1600–7.
29. Zureik M, Touboul PJ, Bonithon-Kopp C, Courbon D, Berr C, Leroux C, et al. Cross-sectional and 4-year longitudinal associations between brachial pulse pressure and common carotid intima-media thickness in a general population. The EVA study. Stroke. 1999;30:550–5.
30. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. Rev Esp Cardiol. 2011;64:295–304.