

Rosuvastatina y salud cardiovascular

Nuevas herramientas en la estratificación del riesgo cardiovascular

Juan José Badimón^{a,*}, Carlos G. Santos-Gallego^a, Francisco Torres^b, Jesús Castillo^c y Juan Carlos Kaski^c^aAtherothrombosis Research Unit, Cardiovascular Institute, Mount Sinai School of Medicine, Nueva York, Estados Unidos^bServicio de Cardiología, Hospital Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España^cCardiovascular Sciences Research Centre, St George's University of London, Londres, Reino Unido**Palabras clave:**

Accidente cerebrovascular
Análisis coste-beneficio
Diagnóstico
Factores de riesgo
Infarto de miocardio
Lipoproteínas de baja densidad
Medicina molecular
Péptidos natriuréticos
Pronóstico
Proteína C reactiva
Resonancia magnética
Tomografía

Keywords:

Stroke
Cost-benefit analysis
Diagnosis
Risk factors
Myocardial infarction
Low-density lipoproteins
Molecular medicine
Natriuretic peptides
Prognosis
C-reactive protein
Magnetic resonance imaging
Tomography

RESUMEN

Una de las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad aterosclerótica, verdadera plaga de la sociedad moderna, es su manifestación clínica a través de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, infarto cerebral) sin síntomas previos que sirvan de aviso, lo cual pone de relieve la importancia trascendental que adquiere la posible identificación de individuos en riesgo. La piedra angular de todas las estrategias preventivas ha sido la identificación de los pacientes en riesgo mediante el uso de escalas de riesgo cardiovascular, como Framingham, SCORE, REGICOR, QRISK, Reynolds, etc., y el manejo adecuado de los factores de riesgo. Dicha aproximación se ve limitada por la incompleta exactitud de las escalas de riesgo cardiovascular, su uso no universal y el incumplimiento terapéutico de los pacientes. En los pacientes en riesgo intermedio, se puede estratificar aún más su valoración de riesgo mediante técnicas de imagen no invasiva o el uso de biomarcadores. En la presente revisión, se realiza una aproximación conceptual a la identificación del riesgo cardiovascular generada por los diferentes biomarcadores y técnicas de imagen en la detección de aterosclerosis subclínica.

New Tools for Cardiovascular Risk Stratification**ABSTRACT**

One of the most common features of atherosclerotic disease is its clinical manifestation as unheralded cardiovascular events, i.e. myocardial infarction or stroke that present without any prior warning episode. This fact highlights the vital importance of being able to identify individuals at risk. The cornerstone of all preventive strategies have been the identification of those at risk using cardiovascular risk scales, such as the Framingham, SCORE, REGICOR, QRISK and Reynolds risk scores, and the appropriate treatment of cardiovascular risk factors. However, the effectiveness of this approach is limited because cardiovascular risk scales are not completely accurate, they are not applied universally and patients may not comply with treatment. In intermediate-risk patients, risk stratification can be improved further by using non-invasive imaging techniques or biomarkers. This review offers a conceptual approach to assessing cardiovascular risk on the basis of data provided by various biomarkers and imaging techniques used for detecting subclinical atherosclerosis.

INTRODUCCIÓN

La aterotrombosis y sus manifestaciones clínicas (infarto agudo de miocardio [IAM], angina de pecho, accidente cerebrovascular [ACV]) constituyen la primera causa de mortalidad mundial¹. El mayor problema de esta enfermedad es su desarrollo silencioso y continuo hasta su manifestación clínica. Por ello, la posibilidad de prevenir o interferir con su historia natural tendría una gran implicación clínica y social. Se ha demostrado claramente que el control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) conduce a un descenso en la incidencia de la enfermedad. Por ello, debemos centrarnos en la aplicación de

estrategias preventivas precoces que, al interferir con su progresión natural, reducirán asimismo los eventos cardiovasculares (ECV).

La aplicación de medidas preventivas a toda la población no es un objetivo real, por su alto impacto económico, los efectos secundarios (en caso de fármacos) y la falta de adherencia al tratamiento. Por consiguiente, la identificación del paciente en alto riesgo es esencial para iniciar medidas preventivas más intensas y optimizar la relación coste-efectividad. La clave radica en la adecuada identificación de los pacientes en riesgo intermedio, ya que los que están en bajo riesgo no necesitan tratamiento, mientras que los que están en alto riesgo deben tratarse según las guías.

* Autor para correspondencia: Atherothrombosis Research Unit, The Cardiovascular Institute, 1 Gustave Levy Place Box 1030, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY 10029, Estados Unidos.
Correo electrónico: juan.badimon@mssm.edu (J.J. Badimón).

Abreviaturas

ACV: accidente cerebrovascular.
 CAC: calcio en arterias coronarias.
 ECV: eventos cardiovasculares.
 FRCV: factores de riesgo cardiovascular.
 FRS: escala de riesgo de Framingham.
 GIMC: grosor íntima-media carotídeo.
 ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.
 NT-ProBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético tipo B.
 PCR: proteína C reactiva.
 RCV: riesgo cardiovascular.
 RM: Resonancia magnética.
 SCA: síndrome coronario agudo.
 TCMD: tomografía computarizada multidetector.

A tal efecto, se han desarrollado escalas de valoración global de riesgo cardiovascular (RCV)². La escala de Framingham (FRS) fue la primera y supuso un hito no sólo por identificar los principales FRCV, sino por servir como herramienta de cálculo de RCV. La mayor limitación de FRS es la sobrestimación del RCV en determinados países³, lo que ha generado el desarrollo de tablas de RCV específicamente validadas para una población más concreta, como la europea (SCORE⁴) o la española (REGICOR⁵), e incluso para mujeres (Reynolds⁶). Para comparar estas funciones de riesgo, remitimos al lector a otros artículos más específicos^{7,8}. A pesar de todo, la predicción de estas escalas no es perfecta, no se han sometido a ensayos clínicos aleatorizados y controlados para comprobar si son eficaces (es decir, para comprobar si su aplicación conduce a una mejora en el pronóstico) y coste-efectivas^{9,10}, aparte de que su aplicación es muy inferior a lo deseable.

Dado el manifiesto margen de mejora de los modelos predictivos actuales, se ha postulado complementar la estratificación de los pacientes en riesgo intermedio mediante técnicas adicionales. Fundamentado en el papel causal de la inflamación en la arteriosclerosis, se ha postulado el uso de biomarcadores plasmáticos. Otra alternativa sería la posibilidad de detectar precozmente la presencia de lesiones ateroscleróticas (antes de que produzcan síntomas) utilizando técnicas de imagen no invasivas.

BIOMARCADORES PARA VALORACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La aterosclerosis es una entidad multifactorial en la que se ven implicados diferentes procesos como la inflamación, la disfunción endotelial y la hipercoagulabilidad, entre otros¹¹. El desarrollo de diferentes marcadores serológicos en los últimos años permite nuevas estrategias en la estratificación del RCV. Para prevención, tanto primaria como secundaria, determinados biomarcadores permiten mejorar la detección de sujetos que no se identifican necesariamente mediante los FRCV clásicos. Asimismo, en el contexto del síndrome coronario agudo (SCA), durante los últimos años se han propuesto diferentes marcadores con posibles implicaciones pronósticas.

Biomarcadores inflamatorios

Proteína C reactiva

El papel central de la inflamación en la aterosclerosis ha estimulado la búsqueda de biomarcadores inflamatorios con un valor pronóstico de ECV. En este sentido, la proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad es, sin duda, el biomarcador que más atención ha recibido

durante estos últimos años¹². En prevención primaria, los primeros trabajos mostraron una relación directamente proporcional entre cifras de PCR e incidencia de ECV, tanto en varones como en mujeres^{13,14}. Estos resultados iniciales se han corroborado en estudios posteriores. En uno de ellos, la PCR apareció como un predictor más importante que las lipoproteínas de baja densidad (LDL), aportando información pronóstica adicional a la FRS¹⁵. El reciente estudio JUPITER utilizó valores de PCR > 2 mg/l como criterio para iniciar un tratamiento preventivo mediante rosuvastatina en individuos asintomáticos y con cifras de colesterol de las LDL (cLDL) < 130 mg/dl; el grupo tratado con rosuvastatina experimentó un claro beneficio en reducción tanto de mortalidad como de ECV¹⁶. El beneficio fue mucho mayor en los pacientes con descenso conjunto de PCR y LDL, lo cual podría abrir las puertas al uso de biomarcadores como diana terapéutica¹⁷.

Además, en una población con enfermedad coronaria estable, la PCR también se ha visto asociada a ECV durante el seguimiento. Se ha observado una relación significativa entre la elevación de la PCR y el riesgo de muerte cardiovascular y ECV, además de con el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o diabetes mellitus (DM) de nueva aparición¹⁸. Los incrementos de la PCR están inversamente relacionados con la función sistólica del ventrículo izquierdo, predicen una peor situación funcional¹⁹ y se asocian a una rápida progresión de la enfermedad coronaria²⁰.

En el contexto del SCA, la PCR podría servir de marcador pronóstico; sin embargo, diferentes estudios clínicos han dado resultados discordantes^{21,22}. El reciente estudio SIESTA mostró que la PCR no aportaba un beneficio pronóstico adicional durante el primer año de seguimiento²³.

El debate sobre la utilidad clínica del uso de la PCR sigue activo, ya que los clínicos europeos continúan siendo escépticos en cuanto a la información adicional aportada por la PCR comparada con la aportada por los FRCV tradicionales. La Sociedad Europea de Cardiología califica de «prematura» la utilización de la PCR en la estratificación del RCV, ya que no existen criterios rigurosos que regulen su uso²⁴. Sin embargo, la Sociedad Americana del Corazón (American Heart Association, AHA), aunque no recomienda su uso para el cribado en la población general, concluye que podría ser razonablemente útil para estimar el riesgo coronario, particularmente en individuos con riesgo intermedio²⁵.

Más contundente ha sido la reciente actualización de la Guía de Manejo de Dislipemias de la Sociedad Cardiovascular de Canadá (CCS)²⁶, la pionera en recomendar la medición de la PCR, pero tan sólo en un pequeño subgrupo de pacientes: varones > 50 años y mujeres > 60 años con RCV intermedio (FRS, 10-19%) que no cumplan criterios para iniciar tratamiento hipolipemiente (es decir, con cLDL < 135 mg/dl o 3,5 mmol/l). Según el estudio JUPITER, este sería el subgrupo que se beneficiaría del inicio del tratamiento con estatinas si la PCR > 2 mg/l. Como se puede comprobar, tan sólo la CCS recomienda la medición de la PCR y, desde luego, no de manera universal; de hecho, no se recomienda medir la PCR en pacientes con alto riesgo, aterosclerosis ya diagnosticada o en prevención secundaria, pues conocer los valores de PCR no modificará en absoluto su tratamiento. Además, los resultados sobre la capacidad predictiva de la PCR aún son contradictorios; por ejemplo, un reciente subanálisis del estudio ASCOT concluye que los valores de PCR no ofrecen ninguna información acerca de la eficacia de las estatinas para reducir ECV²⁷.

Otros marcadores inflamatorios prometedores en diversos estudios, pero aún sin validar en la práctica clínica, son la neopterinina^{28,29} y la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas³⁰.

Moléculas quimiotácticas y de adhesión celular

Uno de los procesos más importantes en las fases iniciales de la aterosclerosis es la infiltración de células mononucleares¹². Este proceso está mediado por la secreción de diversas sustancias quimiotácticas como las interleucinas (IL). En prevención primaria, y concretamente en la población anciana sin enfermedad cardiovascular previa,

la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) —aparte de la PCR— se han relacionado con la aparición de enfermedad coronaria, ACV e ICC³¹. Además, en pacientes con síndrome metabólico, la IL-6 y, sobre todo, la IL-18 se han relacionado con la predicción de ECV³².

Por otro lado, las cifras de IL-6 se han relacionado con mortalidad y ECV durante el seguimiento a largo plazo en la población con enfermedad coronaria establecida³³ y también en SCA³⁴. En el SCA, la IL-6 se ha relacionado con ECV recurrentes, aunque su poder predictivo se atenúa notablemente al ajustar por otras variables predictoras^{23,35}. Inicialmente la IL-18 obtuvo buenos resultados como marcador pronóstico del SCA independientemente de otros biomarcadores y variables pronósticas³⁵, aunque estos resultados no se han confirmado posteriormente²³.

Las moléculas solubles de adhesión celular se han relacionado con la aterosclerosis, aunque su valor pronóstico es controvertido³⁵. Un metaanálisis de población sintomática únicamente identificó la molécula de adhesión intercelular tipo 1 y la P-selectina como predictores independientes de enfermedad cardiovascular futura cuando se ajustó por edad y ciudad de residencia³⁶; no obstante, ambas asociaciones se atenuaron notablemente después de ajustar por FRCV y nivel socioeconómico. Por otro lado, en la población con enfermedad cardiovascular estable y en el SCA, únicamente la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1) mostró cierto valor predictivo³⁶.

Fibrinógeno

El fibrinógeno, además de precursor de fibrina, agonista de agregación plaquetaria y determinante de viscosidad sanguínea, es un importante reactante de fase aguda. Por ello desempeña un papel importante en las ECV. Las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno se relacionan directamente con el desarrollo de ECV en todas las franjas de edad³⁷, incluso tras ajustar por edad, FRCV, sexo e índice de masa corporal. El estudio MESA ha mostrado recientemente una correlación inversa entre cifras de fibrinógeno y función sistólica del ventrículo izquierdo estimada por resonancia magnética (RM)³⁸, que podría explicar el valor pronóstico del fibrinógeno en ICC³⁹.

En pacientes con enfermedad aterosclerótica estable, el fibrinógeno ha mostrado su valor en la enfermedad arterial periférica y ACV, estableciéndose como un predictor independiente de mortalidad, ECV y progresión de la arteriopatía periférica⁴⁰. Por otro lado, en el SCA se ha relacionado con el riesgo de mortalidad y reinfarto⁴¹. Además, en el estudio SIESTA fue, junto con el NT-proBNP, el único biomarcador que se asoció con la aparición de ECV durante el seguimiento y obtuvo la mayor área bajo la curva, superando a otros reactantes de fase aguda, incluida la PCR²³.

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos son liberados por los cardiomiocitos en respuesta a un aumento de tensión de las fibras miocárdicas, tanto auriculares (péptido natriurético auricular [ANP]) como ventriculares (péptido natriurético de tipo B [BNP] y fragmento amino-terminal del BNP [NT-proBNP]). Estos péptidos tienen un papel fundamental en el remodelado cardiovascular, la homeostasis y la respuesta a la isquemia⁴², por lo que su valor pronóstico se ha explorado en la totalidad del continuo cardiovascular.

En la población general, la concentración plasmática de BNP y de NT-proBNP se relaciona directamente con la mortalidad y los eventos cardiovasculares (IAM, angina, fibrilación auricular, ICC y ACV)⁴³. Su elevación se asocia a diversas alteraciones cardíacas estructurales asintomáticas y al desarrollo de ICC⁴³. En ICC, además de su valor diagnóstico, ambos péptidos se relacionan directamente con la clase funcional de la NYHA, días de hospitalización, respuesta al tratamiento y mortalidad⁴². En el SCA, sus concentraciones reflejan el daño isquémico e identifican a los pacientes con un elevado riesgo de mor-

talidad y ECV. En este sentido, tanto el estudio GUSTO IV-ACS⁴⁴ como el reciente SIESTA²³ señalan al NT-proBNP como el más potente para predecir mortalidad y ECV durante el primer año de seguimiento.

Biomarcadores de daño vascular y endotelial

Los biomarcadores con un valor pronóstico más importante en esta categoría son la microalbuminuria y la cistatina C. La microalbuminuria es un marcador de daño endotelial en el glomérulo renal. La asociación entre cifras de microalbuminuria y la aparición de eventos se ha observado en todo el espectro de población. Tanto en la población general como en pacientes con alto riesgo, la microalbuminuria se ha relacionado con mortalidad y ECV, independientemente de la presencia de FRCV⁴⁵. En el SCA, la determinación de microalbuminuria en la primera semana es un potente predictor de mortalidad⁴⁶.

Por otra parte, la cistatina C se filtra y se metaboliza en el riñón, por lo que su elevación indica daño renal. La elevación de este biomarcador se ha relacionado con la mortalidad y con la aparición de ECV^{47,48} y es independiente de factores como edad, sexo o masa muscular. Además, en el SCA parece tener un valor predictivo superior a la creatinina sérica o al aclaramiento de creatinina⁴⁸.

Biomarcadores trombóticos y de vulnerabilidad de la placa aterosclerótica

Durante los últimos años se han descubierto diversos biomarcadores relacionados tanto con la vulnerabilidad de la placa aterosclerótica como con un estado protrombótico, por lo que pueden tener un papel importante en el desarrollo, la progresión y el pronóstico del SCA. Entre ellos destacan la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), la mieloperoxidasa y el ligando CD40. Desde un punto de vista práctico, estas tres moléculas se han asociado con un aumento de mortalidad y aparición de ECV; sin embargo, se necesitan más estudios para establecer definitivamente su valor en la estratificación de RCV⁴⁸.

Biomarcadores de necrosis miocárdica: troponina cardíaca

La determinación de troponina I (TnI) o de troponina T (TnT) constituye un pilar en el diagnóstico del SCA, ya que su elevación refleja un proceso de necrosis miocárdica subyacente. Además de su inestimable valor diagnóstico, varios estudios han demostrado su valor pronóstico. En pacientes que presentan SCA con y sin elevación del segmento ST, tanto TnT como TnI se asocian a un incremento del riesgo de mortalidad a corto y a largo plazo^{49,50}. Además, el grado de elevación enzimática muestra una correlación directa con la mortalidad y ECV⁵¹. El valor de las troponinas podría verse incrementado tras la reciente incorporación de un test ultrasensible de determinación de TnI (TnI-us), que permite realizar un diagnóstico precoz que facilitaría un tratamiento rápido y eficaz. Lógicamente, a pesar de que la determinación TnI-us presenta mayor sensibilidad para el diagnóstico de infarto de miocardio, su especificidad se ve deteriorada⁵². No obstante, esto no representa necesariamente una desventaja, ya que elevaciones mínimas por TnI-us se asocian a peor pronóstico en afecciones como disección de aorta, ICC, tromboembolia pulmonar y miocarditis⁵².

Resumiendo, hay multitud de biomarcadores que reflejan distintos aspectos del proceso aterosclerótico, la progresión de la enfermedad cardiovascular y el desarrollo de daño y disfunción miocárdica. Algunos de estos marcadores, como la troponina o el BNP, han encontrado su aplicación clínica, mientras que otros, particularmente los marcadores de inflamación, aún no se han incorporado a la práctica clínica habitual.

En la tabla 1 presentamos de manera resumida los principales biomarcadores para estratificación de RCV, así como sus áreas de aplicación y su valor pronóstico.

Tabla 1

Principal escenario de aplicabilidad y valor pronóstico de diferentes biomarcadores de riesgo cardiovascular

Biomarcador	Aplicación	Valor pronóstico
Biomarcadores de inflamación		
PCR	Prevención primaria ¹³⁻¹⁶	+
Moléculas quimiotácticas: IL-6, IL-18	No bien definido	+/-
Moléculas de adhesión celular: ICAM-1, VCAM-1, E-selectina, P-selectina	No bien definido	+/-
Fibrinógeno	Enfermedad aterosclerótica estable ^{38,39} SCA ⁴¹	+
Péptidos natriuréticos (BNP, NT-ProBNP)	ICC ⁴² y SCA ^{23,44}	+++
Biomarcadores de daño vascular y endotelial		
Microalbuminuria	Prevención primaria ⁴⁵ y secundaria ⁴⁶	++
Cistatina C	Prevención primaria ⁴⁷ y secundaria ⁴⁸	+
Biomarcadores protrombóticos y asociados a la placa (PAPPA-A, MPO, ligando de CD40)	Prevencción secundaria (SCA) ⁷⁴⁸	+/-
Biomarcadores de necrosis miocárdica (TnI, TnI-us, TnT)	Diagnóstico y pronóstico (SCA) ⁴⁹⁻⁵¹	+++

BNP: péptido natriurético de tipo B; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular tipo 1; ICC: insuficiencia cardiaca; IL: interleucina 6; MPO: mieloperoxidasa; NT-proBNP: fragmento N-terminal del péptido natriurético de tipo B; PAPPA-A: proteína plasmática A asociada al embarazo; PCR: proteína C reactiva; SCA: síndrome coronario agudo; TnI: troponina I; TnI-us: troponina I ultrasensible; TnT: troponina T; V-CAM1: molécula de adhesión vascular tipo 1.

TÉCNICAS DE IMAGEN PARA LA VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

El uso de las técnicas de imagen está fundamentado en diferentes características de las lesiones arterioscleróticas:

1. La aterosclerosis es una enfermedad difusa que afecta a la mayoría de los lechos arteriales. Por ello, la detección de lesiones en un territorio vascular (p. ej., el carotídeo) indicaría la existencia de lesiones en otros territorios menos accesibles a la exploración clínica (p. ej., coronarias).

2. Estudios patológicos han establecido claramente la asociación entre las lesiones «vulnerables» y la muerte por causa cardiovascular. Por ello, la posibilidad de identificar las características patológicas de las lesiones vulnerables (núcleo lipídico, fina capa fibrosa, gran componente inflamatorio, etc.) aportaría gran valor en la estratificación del RCV.

Se puede usar técnicas de imagen invasivas para la evaluación de la placa. La técnica actualmente de referencia para objetivar regresión de placa es la ecografía intravascular (IVUS), considerada superior a la angiografía coronaria en la cuantificación de la estenosis⁵³ (de hecho, se usa en muchos ensayos clínicos para monitorizar la respuesta a la terapia —regresión de placa—)⁵⁴. La aparición de nuevas técnicas como la histología virtual y la tomografía de coherencia óptica aporta importante información adicional⁵⁵. No obstante, la naturaleza invasiva de estas técnicas limita en gran manera su uso generalizado en prevención primaria.

El valor pronóstico y el coste-beneficio de las técnicas de imagen no invasiva en individuos asintomáticos son los objetivos de dos ensayos clínicos, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) y High Risk Plaque BiImage, actualmente en desarrollo.

Técnicas de imagen «clásicas» para la valoración del riesgo cardiovascular

Grosor íntima-media carotídeo (GIMc)

Es una técnica no invasiva, rápida, que no involucra radiaciones ionizantes y se ha usado como marcador indirecto (*surrogate end-point*) en ensayos clínicos (uso pionero en ARIC⁵⁶). No obstante, sólo evalúa el volumen de la lesión, no su composición. Aunque fácil, requiere personal entrenado. No es aplicable a las coronarias y tiene una baja reproducibilidad entre observadores, como demostró el estudio EN-

HANCE. Conviene destacar que no existe un protocolo normalizado universal (GIMc máximo o medio). La figura 1 muestra un ejemplo de medición de GIMc en un sujeto sano (fig. 1A) y en un sujeto con lesión aterosclerótica (fig. 1B).

Un GIMc superior al correspondiente al percentil 75 para edad, sexo y raza se asocia con riesgo de IAM, ACV y muerte súbita, incluso tras ajustar según FRCV⁵⁷. No obstante, diversos estudios de intervención no han demostrado que la reducción del GIMc se correlacione con disminución de ECV. Las guías en general desaconsejan su aplicación a la población general y sólo recomiendan aplicarlo a sujetos con varios FRCV^{58,59}.

El GIMc es un predictor independiente pero moderado de enfermedad coronaria, de modo que añade poco valor predictivo a la FRS. El GIMc es un predictor independiente de ACV, con valor ligeramente superior que en la predicción de coronariopatía⁶⁰.

No obstante, probablemente debido a su disponibilidad, se sigue usando como objetivo indirecto de valoración en ensayos clínicos. De hecho, el análisis de cambios del GIMc como objetivo de eficacia de intervención permite un tiempo de seguimiento más corto que con objetivos de reducción de eventos clínicos. Ejemplos clásicos son los estudios ARBITER^{61,62}, en los que la combinación de niacina y simvastatina ha demostrado regresión de lesiones carotídeas.

Calcio en arterias coronarias (CAC)

La detección de CAC mediante el *score* de Agatston (marcador indirecto de aterosclerosis coronaria) ofrece información diagnóstica y pronóstica independientemente del sexo y la raza^{63,64}. Además, mostró una mejora en la predicción en individuos con RCV intermedio según FRS⁶⁵. Es una técnica rápida y altamente reproducible, pero su uso está limitado por su coste y su disponibilidad; además, el uso de radiaciones ionizantes puede suponer un inconveniente en la población joven, principalmente en mujeres (aunque estrategias modernas reducen la radiación). Conviene destacar que el límite para considerar patológico un CAC no es absoluto, sino que es preferible usar un percentil según sexo, edad y raza.

Hay que subrayar que la ausencia de CAC no excluye la presencia de placa no calcificada⁶⁶. En la población asintomática, un *score* de 0 se asocia con bajo riesgo⁶⁷, pero en la población sintomática con evidencia clínica de isquemia miocárdica, un CAC de 0 puede asociarse con una tasa de eventos anual de hasta el 3,6%^{68,69}.

La tasa de progresión de CAC a lo largo del tiempo se correlaciona con la progresión de aterosclerosis y puede mejorar la predicción de ECV futuros⁷⁰. Sin embargo, las reducciones intensas de cLDL con

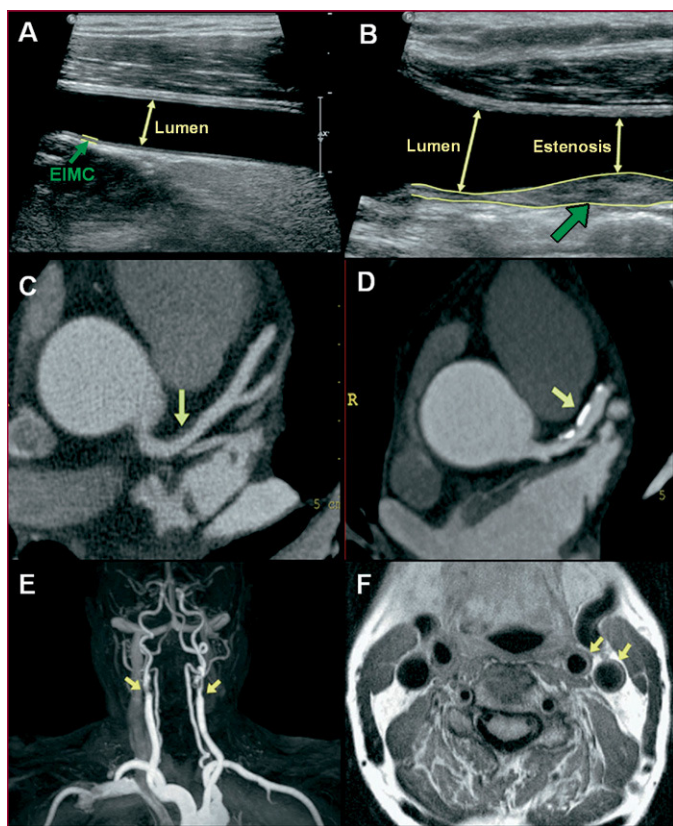


Figura 1. Ejemplos de diversas técnicas para estratificación de riesgo cardiovascular de pacientes: A y B, grosor íntima-media carotídeo (GIMc); C y D, tomografía computarizada multidetector; E y F, resonancia magnética. A: ecografía carotídea de un paciente sano; el GIMc (flecha verde) es el espacio comprendido entre las dos líneas amarillas. B: ecografía carotídea de un paciente con aterosclerosis; la flecha verde muestra una placa no calcificada. C: imagen axial obtenida por tomografía computarizada multidetector en un paciente asintomático; muestra estenosis leve en la arteria descendente anterior debido a una placa aterosclerótica no calcificada (flecha). D: imagen de tomografía computarizada multidetector de paciente con dolor torácico atípico que muestra placas excéntricas calcificadas (flecha) con estenosis leve de la arteria descendente anterior. E: angiografía por resonancia magnética con inyección de contraste en un paciente asintomático con aterosclerosis subclínica; se aprecia una estenosis bilateral de la carótida común (flechas). F: imagen sagital sangre negra de resonancia magnética que muestra placa aterosclerótica en las carótidas externa e interna izquierdas (flechas). (Adaptada de Ibanez et al¹⁰³ con permiso.)

estatinas no se correlacionan con una disminución en CAC, como evidenció el estudio BELLES⁷¹. Una posible hipótesis es que el tratamiento con estatinas produce una depleción de lípidos de la lesión que serían reemplazados por una calcificación, en una suerte de proceso de cicatrización. Una hipótesis alternativa es que el CAC no es capaz de detectar los efectos beneficiosos de las estatinas en el tamaño y la composición de las placas ricas en lípidos. Por ello no se recomienda la medición sistemática de la progresión del CAC en la práctica clínica⁷⁰.

El estudio MESA ha comparado recientemente el incremento del valor pronóstico aportado por el CAC y el GIMc⁷². El CAC predicía un mayor número de ECV que el GIMc; al añadir el CAC a la FRS, se incrementaba el área bajo la curva de la capacidad predictiva de 0,79 a 0,8373, siendo asimismo mejor predictor de ECV que el GIMc⁷². Cabe destacar que hasta la fecha ningún otro biomarcador ni ninguna escala de riesgo habían conseguido tal nivel de mejora en la estratificación de RCV respecto a la FRS. En general, el GIMc ofrece escaso valor adicional respecto al CAC, únicamente parece superior en la predicción de ACV⁷⁴ dado que refleja directamente la enfermedad en el propio lecho vascular afecto.

Por otra parte, el CAC incrementa la capacidad predictiva de la FRS de manera estadísticamente significativa, mientras que la medición de PCR no aumenta dicho poder predictivo, como han demostrado recientes análisis de los estudios ROTTERDAM⁷⁵ y MESA⁷⁶.

Índice tobillo-brazo (ITB)

Es un marcador simple, barato, rápido y no invasivo. Se usa tanto para el diagnóstico de enfermedad vascular periférica como para la valoración de RCV en pacientes asintomáticos. Valores entre 1 y 1,4 se consideran normales; entre 0,9 y 1, limítrofes; los inferiores a 0,9 se consideran indicador de estenosis arteriales con limitación de flujo. Un valor entre 0,4 y 0,9 se considera marcador indirecto de enfermedad vascular periférica moderada, y el inferior a 0,4, de grave⁷⁷.

Respecto a la detección de enfermedad coronaria, una revisión sistemática indica que un ITB < 0,9 tiene una especificidad del 92,7% para predecir ACV y una especificidad del 87,9% para predecir mortalidad cardiovascular⁷⁸ (las sensibilidades son bajas, en torno al 16%); por consiguiente, un ITB > 0,9 predice bajo RCV y puede usarse como test de cribado. Asimismo, un ITB < 0,9 es predictor de RCV incluso tras ajuste por FRCV⁷⁹ y puede mejorar el valor pronóstico de la FRS⁸⁰, siendo mejor predictor de aterosclerosis que la PCR⁸¹. Se puede usar como método de riesgo total añadido a los convencionales. Por ello, la AHA considera el ITB como FR independiente y asegura que puede usarse para detectar enfermedad subclínica, complementario a los FRCV convencionales, y es especialmente útil en personas mayores de 50 años o en riesgo de ECV intermedio o alto.

Un ITB > 1,4 aparece en presencia de engrosamiento y calcificación de las arterias, especialmente en caso de DM y calcificación. Por ello, existe una relación en U entre ITB y mortalidad cardiovascular, de modo que en el Strong Heart Study, tanto un ITB < 0,9 como un ITB > 1,4 aumentan la mortalidad y ECV⁸², incluso tras ajustar por FRCV.

Técnicas de imagen en estudio para la valoración del riesgo cardiovascular

Función endotelial: vasodilatación mediada por flujo (VMF)

Se considera una medida indirecta de la función endotelial de las coronarias⁸³. La VMF se correlaciona moderadamente con el GIMc⁸⁴. Asimismo, numerosos fármacos que reducen el RCV han demostrado reversibilidad de la disfunción endotelial⁸⁵. Como ventajas destacan su carácter no invasivo y el rápido cambio que experimenta la VMF tras la introducción de un nuevo tratamiento (especialmente útil en ensayos clínicos, pues se obtienen cambios en pocos meses, comparado con años usando el GIMc o los ECV). Sus principales desventajas son la escasa disponibilidad, la necesidad de técnicos especializados para realizar esta prueba, su amplia variabilidad y que no es barata.

Sin embargo, la VMF añade poco a los modelos de predicción de RCV. La VMF no predice ECV en pacientes sometidos a coronariografía por dolor torácico (tras un seguimiento de más de 6 años)⁸⁶ ni en sujetos sin ECV previos⁸⁷. En el estudio MESA, la VMF se asociaba con ECV de manera independiente, pero no ofrecía incremento de predicción al añadirlo a la FRS⁸⁸. Incluso en el estudio más positivo para la VMF, tan sólo incrementaba un 1% el poder predictivo del modelo⁸⁹.

Ecografía vascular con contraste

Consiste en la realización de ecografías carotídeas con inyección simultánea de contraste ecocardiográfico. Permite la evaluación del lumen y la morfología de la placa (permite ver úlceras), mejora en la visualización del GIMc y visualiza directamente *vasa vasorum* y la neovascularización (placa *vasorum*, relacionados con placas vulnerables)^{90,91}. Si se valida esta técnica en el futuro, este método de imagen podría usarse para detectar la aterosclerosis subclínica y monitorizar la progresión de la enfermedad.

Tomografía computarizada multidetector (TCMD)

Aparte de la valoración del CAC, permite la realización de angiografía no invasiva. Se trata de una técnica rápida, que permite evaluar el árbol coronario de manera fiable, con un alto valor predictivo negativo, cada vez disponible en más centros y con la ventaja de que permite cuantificar simultáneamente CAC y estenosis luminas. Como desventajas, destacan el uso de contrastes y radiaciones ionizantes, la necesidad de ajustar la frecuencia cardíaca durante la exploración, que aporta información anatómica pero no funcional, que los estudios se han realizado en poblaciones seleccionadas (aunque los estudios más recientes están ampliando los datos a un mayor número de poblaciones) y que un CAC muy elevado dificulta la interpretación de la angiografía por tomografía computarizada. No obstante, modernos estudios han reducido radicalmente la cantidad de radiaciones ionizantes aplicadas. En la figura 1 presentamos un ejemplo de la aplicación de TCMD en un sujeto sano (fig. 1C) y en un sujeto con lesión aterosclerótica (fig. 1D).

La TCMD ofrece una gran resolución espacial, lo que redundante en ofrecer mayor sensibilidad y especificidad que la angiografía por RM para el diagnóstico de estenosis coronarias⁹². No sólo es excelente para la evaluación de estenosis luminas, sino también para la detección no invasiva de las características de la placa. Por ejemplo, se puede establecer la histología de una placa (fibrosa, lipídica, calcificada) según su atenuación (en unidades Hounsfield). Asimismo ofrece un valor pronóstico, pues las placas que causan un IAM se caracterizan por presentar remodelado positivo, placa no calcificada y calcificaciones puntuales respecto a las placas que no los causan⁹³; además, en un seguimiento de 27 meses, las placas de baja atenuación o con remodelado positivo eran más susceptibles de causar un IAM (con una *hazard ratio* de 22,8)⁹⁴.

Resonancia magnética

Se trata de una técnica que permite una alta resolución espacial, así como una variabilidad del observador y entre observadores muy pequeña, lo cual permite reducir el tamaño muestral de los estudios, a la vez que se ha validado de forma directa con la histología.

Proporciona información no sólo sobre el tamaño de la lesión, sino también sobre su composición, e incluso las nuevas tecnologías parecen identificar la existencia de inflamación en la pared del vaso, asociada con predisposición a la rotura de lesiones y formación de trombos.

Pese a los recientes avances técnicos, su aplicación a las arterias coronarias sigue siendo limitada, con cifras de sensibilidad y especificidad para detectar estenosis coronaria menores que las de la TCMD. Otro de los inconvenientes que presenta esta técnica es su reducida accesibilidad, pues requiere de centros y personal especializado para su aplicación adecuada.

Una de las mayores ventajas de esta técnica radica en que, al no usar radiación ionizante, permite su uso seriado para valorar intervenciones terapéuticas (al visualizar la aorta y las coronarias). Por ejemplo, la RM ha permitido visualizar la regresión de la placa aterosclerótica carotídea que se produce tras el inicio del tratamiento intensivo con estatinas⁹⁵⁻⁹⁷. Asimismo, la RM ha puesto de manifiesto el efecto beneficioso de la combinación de estatinas y niacina frente a estatinas solas en el objetivo primario de reducir la carga aterosclerótica en las carótidas⁹⁸. En la figura 1 presentamos un ejemplo de las imágenes obtenidas al aplicar RM en un sujeto sano (fig. 1E) y en un sujeto con lesión aterosclerótica (fig. 1F).

Imagen molecular

Se basa en la acumulación selectiva de agentes de contraste, muchas veces unidos a péptidos o anticuerpos, en determinadas zonas de la placa y se asume que puede detectar la «actividad» de la lesión.

La imagen molecular se puede detectar con técnicas de medicina nuclear (como la tomografía por emisión de positrones [PET] y la tomografía computarizada por emisión monofotónica [SPECT]) y mediante RM. Usando SPECT o PET, los radionúclidos, a través de su unión con trazadores (que se unen a componentes de la placa y tienen un rápido aclaramiento), pueden detectar diferentes procesos y componentes moleculares y celulares. Recientemente se están integrando las imágenes de PET (función) y de tomografía computarizada y/o RM (mayor resolución espacial) para aumentar la información que ofrecen estas técnicas. Todavía en fase experimental, la PET visualiza la inflamación en la placa de ateroma al permitir la marcación selectiva de moléculas de adhesión (como la VCAM1⁹⁹) o metaloproteinasas de matriz¹⁰⁰.

La RM también permite realizar «imagen molecular». Se puede unir el agente de contraste a péptidos o anticuerpos específicos para la diana que interese; por ejemplo, los macrófagos fagocitan las USPIO (partículas ultrapequeñas de óxido de hierro), lo que permite evaluar la reducción de la actividad inflamatoria en las carótidas tras iniciar tratamiento con estatinas¹⁰¹.

Otros artículos revisan en profundidad estas técnicas de imagen molecular¹⁰².

CONCLUSIONES

Mediante el uso de biomarcadores y técnicas de imagen no invasivas, hoy es posible una mejor estratificación de RCV que con la tradicional FRS. Las técnicas de imagen son capaces de detectar la presencia «real» de lesiones ateroscleróticas en una fase muy temprana, incluso preclínica. La ventaja de detectar estas poblaciones en alto riesgo son obvias, ya que nos permitirá reducir los ECV al iniciar las medidas preventivas en un estadio más precoz o con una mayor intensidad, dependiendo del nivel de riesgo.

A pesar de ello, no queda claro que debamos aplicar una estrategia de detección de aterosclerosis subclínica a escala poblacional, pues no existen ensayos clínicos aleatorizados que demuestren una mejora en el pronóstico de los pacientes. Cabe destacar, no obstante, que la escala de RCV de Framingham tampoco se ha sometido a ensayos clínicos rigurosos y, sin embargo, está ampliamente aceptada como estrategia para la detección de riesgo basándose únicamente en datos observacionales. Por lo tanto, en este momento, pese a los resultados ya disponibles, todavía desconocemos si la aplicación de biomarcadores o de técnicas de imagen producirá mejoras en el pronóstico y si es coste-efectiva.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Gibbons RJ, Jones DW, Gardner TJ, Goldstein LB, Moller JH, Yancy CW. The American Heart Association's 2008 Statement of Principles for Healthcare Reform. *Circulation* 2008;118:2209-18.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Ruidavets JB, et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J* 2003;24:1903-11.
- 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.
- Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.
- 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.
- Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation*. 2010;122:300-10.

8. Grau M, Marrugat J. Funciones de riesgo en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:404-16.
9. Lauer MS. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: not so obvious. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:106-8.
10. Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: can we, does it matter, and should we? *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:98-105.
11. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2129-38.
12. Calabro P, Golia E, Yeh ET. CRP and the risk of atherosclerotic events. *Semin Immunopathol*. 2009;31:79-94.
13. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-9.
14. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-43.
15. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347:1557-65.
16. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
17. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009;373:1175-82.
18. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ, et al. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2007;115:1528-36.
19. Arroyo-Espiguero R, Avanzas P, Quiles J, Kaski JC. C-reactive protein predicts functional status and correlates with left ventricular ejection fraction in patients with chronic stable angina. *Atherosclerosis*. 2009;205:319-24.
20. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Fredericks S, Kaski JC. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2004;110:1747-53.
21. Foussas SG, Zairis MN, Lyras AG, Patsourakos NG, Tsimpiris VG, Katsaros K, et al. Early prognostic usefulness of C-reactive protein added to the Thrombolysis In Myocardial Infarction risk score in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96:533-7.
22. Bogaty P, Boyer L, Simard S, Dauwe F, Dupuis R, Verret B, et al. Clinical utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month later to predict outcome in patients with acute coronary disease. The RISCA (recurrence and inflammation in the acute coronary syndromes) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2339-46.
23. Kaski JC, Fernandez-Berges DJ, Consuegra-Sanchez L, Fernandez JM, Garcia-Moll X, Mostaza JM, et al. A comparative study of biomarkers for risk prediction in acute coronary syndrome-Results of the SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute coronary syndrome) study. *Atherosclerosis*. 2010;212:636-43.
24. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth 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 J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 Suppl 2:S11-113.
25. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
26. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol*. 2009;25:567-79.
27. Sever PS, Chang CL, Thom SAM, Hughes AD, Welsh P, Sattar N. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT): Testing C-reactive protein at baseline and on-treatment as an independent predictor of cardiovascular outcomes. In: American Heart Association 2010 Scientific Sessions; 2010 November 13-17, 2010; Chicago, IL, USA; 2010.
28. Kaski JC, Consuegra-Sanchez L, Fernandez-Berges DJ, Cruz-Fernandez JM, Garcia-Moll X, Marrugat J, et al. Elevated serum neopterin levels and adverse cardiac events at 6 months follow-up in Mediterranean patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2008;201:176-83.
29. Ray KK, Morrow DA, Sabatine MS, Shui A, Rifai N, Cannon CP, et al. Long-term prognostic value of neopterin: a novel marker of monocyte activation in patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;115:3071-8.
30. Thompson A, Gao P, Orfei L, Watson S, Di Angelantonio E, Kaptoge S, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:1536-44.
31. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003;108:2317-22.
32. Troseid M, Seljeflot I, Hjerkin EM, Arnesen H. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular events in elderly men with the metabolic syndrome: synergistic effect of inflammation and hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2009;32:486-92.
33. Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ, Behar S, Boyko V, Adler Y, et al. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006;98:14-8.
34. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*. 1999;99:2079-84.
35. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation*. 2002;106:24-30.
36. Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet*. 2001;358:971-6.
37. Danesh J. Antibiotics in the prevention of heart attacks. *Lancet*. 2005;365:365-7.
38. Yan RT, Fernandes V, Yan AT, Cushman M, Redheuil A, Tracy R, et al. Fibrinogen and left ventricular myocardial systolic function: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J*. 2010;160:479-86.
39. Bahrami H, Blumenthal DA, Kronmal R, Bertoni AG, Lloyd-Jones DM, Shahar E, et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1775-83.
40. Paraskevas KI, Baker DM, Vrentzos GE, Mikhailidis DP. The role of fibrinogen and fibrinolysis in peripheral arterial disease. *Thromb Res*. 2008;122:1-12.
41. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragment during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1997;96:4204-10.
42. Piechota M, Banach M, Jacon A, Rysz J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Cell Mol Biol Lett*. 2008;13:155-81.
43. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004;350:655-63.
44. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003;108:275-81.
45. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, Van Gilst WH, De Zeeuw D, Van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002;106:1777-82.
46. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Cucchini F, De Toni R, Palatini P. Microalbuminuria during acute myocardial infarction: a strong predictor for 1-year mortality. *Eur Heart J*. 2001;22:1466-75.
47. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*. 2005;352:2049-60.
48. Tousoulis D, Kampoli AM, Stefanadi E, Antoniadis C, Siasos G, Papavassiliou AG, et al. New biochemical markers in acute coronary syndromes. *Curr Med Chem*. 2008;15:1288-96.
49. Ohman EM, Armstrong PW, White HD, Granger CB, Wilcox RG, Weaver WD, et al. Risk stratification with a point-of-care cardiac troponin T test in acute myocardial infarction. GUSTOIII Investigators. Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries. *Am J Cardiol*. 1999;84:1281-6.
50. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Pasquale G, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2000;140:917-27.
51. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:916-24.
52. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361:868-77.
53. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation*. 2002;106:2200-6.
54. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071-80.
55. Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Regar E, Barlis P, Wentzel J, Onuma Y, et al. In vivo assessment of high-risk coronary plaques at bifurcations with combined intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:473-82.
56. Howard G, Burke GL, Evans GW, Crouse JR 3rd, Riley W, Arnett D, et al. Relations of intimal-medial thickness among sites within the carotid artery as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities. *Stroke*. 1994;25:1581-7.
57. 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.
58. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Apple LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research

- Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:1583-633.
59. Screening for carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2007;147:854-9.
 60. 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.
 61. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation*. 2004;110:3512-7.
 62. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med*. 2009;361:2113-22.
 63. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1860-70.
 64. Raggi P, Gongora MC, Gopal A, Callister TQ, Budoff M, Shaw LJ. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:17-23.
 65. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291:210-5.
 66. Rosen BD, Fernandes V, McClelland RL, Carr JJ, Detrano R, Bluemke DA, et al. Relationship between baseline coronary calcium score and demonstration of coronary artery stenoses during follow-up MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:1175-83.
 67. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffman U, Cury RC, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:675-88.
 68. Schenker MP, Dorbala S, Hong EC, Rybicki FJ, Hachamovitch R, Kwong RY, et al. Interrelation of coronary calcification, myocardial ischemia, and outcomes in patients with intermediate likelihood of coronary artery disease: a combined positron emission tomography/computed tomography study. *Circulation*. 2008;117:1693-700.
 69. Henneman MM, Schuijff JD, Pundziute G, Van Werkhoven JM, Van der Wall EE, Jukema JW, et al. Noninvasive evaluation with multislice computed tomography in suspected acute coronary syndrome: plaque morphology on multislice computed tomography versus coronary calcium score. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:216-22.
 70. McEvoy JW, Blaha MJ, Defilippis AP, Budoff MJ, Nasir K, Blumenthal RS, et al. Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1613-22.
 71. Raggi P, Davidson M, Callister TQ, Welty FK, Bachmann GA, Hecht H, et al. Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic postmenopausal women: Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES). *Circulation*. 2005;112:563-71.
 72. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med*. 2008;168:1333-9.
 73. 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.
 74. Newman AB, Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, Edmundowicz D, O'Leary D, Kronmal R, et al. Relationship between coronary artery calcification and other measures of subclinical cardiovascular disease in older adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1674-9.
 75. Elias-Smale SE, Proenca RV, Koller MT, Kavousi M, Van Rooij FJ, Hunink MG, et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1407-14.
 76. Blaha MJ, Defilippis AP, Rivera JJ, Blankstein R, O'Leary DH, Lima J, et al. Association between hsCRP $\geq$ 2, Coronary Artery Calcium, and Adverse Events - Implications for the JUPITER Population: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). En: American Heart Association 2010 Scientific Sessions. Chicago, IL, USA; 2010.
 77. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease); endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113:e463-654.
 78. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1463-9.
 79. Smith SC Jr, Greenland P, Grundy SM. AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. American Heart Association. *Circulation*. 2000;101:111-6.
 80. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197-208.
 81. Eldrup N, Sillesen H, Prescott E, Nordestgaard BG. Ankle brachial index, C-reactive protein, and central augmentation index to identify individuals with severe atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2006;27:316-22.
 82. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109:733-9.
 83. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005;23:233-46.
 84. Halcox JP, Donald AE, Ellins E, Witte DR, Shipley MJ, Brunner EJ, et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation*. 2009;119:1005-12.
 85. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1995;332:481-7.
 86. Frick M, Suessbacher A, Alber HF, Dichtl W, Ulmer H, Pachinger O, et al. Prognostic value of brachial artery endothelial function and wall thickness. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1006-10.
 87. Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y, Rodriguez C, Sciacca R, Di Tullio M, et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis*. 2007;192:197-203.
 88. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2009;120:502-9.
 89. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007;115:2390-7.
 90. Feinstein SB. Contrast ultrasound imaging of the carotid artery vasa vasorum and atherosclerotic plaque neovascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:236-43.
 91. Granada JF, Feinstein SB. Imaging of the vasa vasorum. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5 Suppl 2:S18-25.
 92. Schuetz GM, Zacharopoulou NM, Schlattmann P, Dewey M. Meta-analysis: noninvasive coronary angiography using computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med*. 2010;152:167-77.
 93. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T, et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:319-26.
 94. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:49-57.
 95. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2001;104:249-52.
 96. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106:2884-7.
 97. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Chaplin WF, et al. Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:106-12.
 98. Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria CC, Cunningham C, Kyllintreas I, et al. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1787-94.
 99. Nahrendorf M, Keliher E, Panizzi P, Zhang H, Hembrador S, Figueiredo JL, et al. 18F-4V for PET-CT imaging of VCAM-1 expression in atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:1213-22.
 100. Fujimoto S, Hartung D, Ohshima S, Edwards DS, Zhou J, Yalamanchili P, et al. Molecular imaging of matrix metalloproteinase in atherosclerotic lesions: resolution with dietary modification and statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1847-57.
 101. Ruehm SG, Corot C, Vogt P, Kolb S, Debatin JF. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque with ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in hyperlipidemic rabbits. *Circulation*. 2001;103:415-22.
 102. Matter CM, Stuber M, Nahrendorf M. Imaging of the unstable plaque: how far have we got? *Eur Heart J*. 2009;30:2566-74.
 103. Ibanez B, Badimon JJ, Garcia MJ. Diagnosis of atherosclerosis by imaging. *Am J Med*. 2009;122(1 Suppl):S15-25.