

Artículo original

Asociación de la presencia de placa carotídea en la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemias genéticas



Ana M. Bea, Fernando Civeira*, Estíbaliz Jarauta, Itziar Lamiquiz-Moneo, Sofía Pérez-Calahorra, Victoria Marco-Benedí, Ana Cenarro y Rocío Mateo-Gallego

Unidad Clínica y de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, España

Historia del artículo:

Recibido el 15 de julio de 2016

Aceptado el 17 de octubre de 2016

On-line el 7 de diciembre de 2016

Palabras clave:

Enfermedad cardiovascular

Placa carotídea

Hipercolesterolemias genéticas

Hipercolesterolemia familiar

Estudio prospectivo

RESUMEN

Introducción y objetivos: Las ecuaciones de riesgo empleadas en población general no son de utilidad en hipercolesterolemias genéticas (HG). Las placas carotídeas se han demostrado útiles en la predicción cardiovascular y la reclasificación del riesgo. Su utilidad en HG no se ha estudiado y es el objetivo del estudio.

Métodos: Se incluyó a 1.778 sujetos con HG y una media de seguimiento de 6,26 años hasta la aparición de eventos cardiovasculares, en los que al inicio se estudió la presencia de placas en carótidas por ecografía de alta resolución.

Resultados: Se encontraron placas en 661 (37,2%) sujetos: el 31,9% con hipercolesterolemia familiar, el 39,8% en hiperlipemia familiar combinada, el 45,5% en disbetalipoproteinemia y el 43,2% en hipercolesterolemia poligénica. Durante el seguimiento, 58 pacientes sufrieron un evento cardiovascular. La tasa de eventos fue 6.354/100.000 (IC95%, 4.432,4-8.275,6) en el grupo con placa y 1.432/100.000 (IC95%, 730,6-2.134,3) en el grupo sin placa, con diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0,001$). El riesgo de sufrir un evento de los sujetos con placa fue 4,34 (IC95%, 2,44-7,71; $p < 0,001$) veces superior en presencia de placa y 2,40 (IC95%, 1,27-4,56; $p = 0,007$) veces superior tras ajustar por los principales factores de riesgo. El número total de placas se asoció positivamente con el riesgo de eventos.

Conclusiones: La detección de placas carotídeas identifica a un subgrupo de pacientes que concentran la mayoría de los eventos cardiovasculares. Estos resultados respaldan la utilización de la detección de placas en esta población y deben ayudar en la estratificación del riesgo y la planificación del tratamiento en las HG.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Association Between the Presence of Carotid Artery Plaque and Cardiovascular Events in Patients With Genetic Hypercholesterolemia

ABSTRACT

Introduction and objectives: The equations used in the general population to calculate cardiovascular risk are not useful in genetic hypercholesterolemia (GH). Carotid plaque detection has proved useful in cardiovascular prediction and risk reclassification but there have been no studies of its usefulness in GH. The aim of this study was to determine the association between the presence of carotid artery plaque and the occurrence of cardiovascular events in patients with GH.

Methods: This study included 1778 persons with GH. The mean follow-up until the occurrence of cardiovascular events was 6.26 years. At presentation, the presence of carotid artery plaque was studied by high-resolution ultrasound.

Results: Carotid artery plaque was found in 661 (37.2%) patients: 31.9% with familial hypercholesterolemia, 39.8% with familial combined hyperlipidemia, 45.5% with dysbetalipoproteinemia, and 43.2% with polygenic hypercholesterolemia. During follow-up, 58 patients had a cardiovascular event. Event rates were 6354/100 000 (95%CI, 4432.4-8275.6) in the group with plaque and 1432/100 000 (95%CI, 730.6-2134.3) in the group without plaque, with significant differences between the 2 groups ($P < .001$). The relative risk of an event was 4.34 (95%CI, 2.44-7.71; $P < .001$) times higher in patients with plaque and was 2.40 (95%CI, 1.27-4.56; $P = .007$) times higher after adjustment for major risk factors. The number of carotid artery plaques was positively associated with the risk of cardiovascular events.

Keywords:

Cardiovascular disease

Carotid plaque

Genetic hypercholesterolemia

Familial hypercholesterolemia

Prospective study

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.024>, Rev Esp Cardiol. 2017;70:532-534.

* Autor para correspondencia: Unidad Clínica y de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis, Hospital Universitario Miguel Servet, P.º Isabel La Católica 1-3 planta calle, 50009 Zaragoza, España.

Correo electrónico: civeira@unizar.es (F. Civeira).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.10.018>

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: Most cardiovascular events occur in a subgroup of patients who can be identified by carotid plaque detection. These results support the use of plaque screening in this population and should help in risk stratification and treatment in GH.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 ECV: enfermedad cardiovascular
 GIM: grosor intimomedial
 HF: hipercolesterolemia familiar
 HFC: hiperlipemia familiar combinada
 HG: hipercolesterolemias genéticas

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad e incapacidad en la mayoría de los países¹. En cerca de un tercio de los casos, la primera manifestación de la ECV es mortal o deja secuelas irreversibles^{2,3} y la recurrencia de eventos sigue siendo muy alta^{4,5}. El tratamiento de la ECV debe priorizarse en la prevención primaria estratificando la intervención según el riesgo individual⁶. En población general, la predicción del riesgo se establece con ecuaciones basadas en la presencia de factores de riesgo clásicos⁷. Aunque con muchas limitaciones⁸, estas ecuaciones son las herramientas recomendadas por las sociedades científicas para determinar el riesgo de ECV^{6,9}.

Una excepción a la utilización de las ecuaciones de riesgo en prevención primaria son los sujetos con hipercolesterolemias genéticas (HG). Estas ecuaciones subestiman el riesgo de estos sujetos, por lo que no se recomienda utilizarlas con ellos y considerarlos en alto riesgo de ECV, pues tienen concentraciones de lipoproteínas aterogénicas muy elevadas desde el nacimiento^{6,7,9,10}. Sin embargo, ni todas las HG tienen el mismo riesgo cardiovascular ni todas requieren la misma intervención, por lo que son imprescindibles nuevos procedimientos en la predicción de ECV y la estratificación del riesgo de estos pacientes¹⁰.

Se ha propuesto la detección de la aterosclerosis subclínica como herramienta para mejorar la predicción de ECV¹¹. Tradicionalmente se ha utilizado el grosor intimomedial (GIM) de la arteria carótida¹². Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que aporta poco a la predicción basada exclusivamente en los factores de riesgo clásicos¹³, por lo que actualmente no se recomienda su utilización¹⁴. Por el contrario, la presencia de placas en carótidas se asocia intensamente con el riesgo de ECV¹², mejora la predicción basada en factores de riesgo¹⁵ y ayuda a reclasificar hasta al 22,7% de los sujetos con riesgo intermedio¹⁶. La presencia de placas en arteria carótida como herramienta para predecir ECV en sujetos con HG no se ha estudiado hasta ahora.

Con el objetivo de identificar la asociación entre presencia de placas carótidas y aparición de ECV en HG, se estudió prospectivamente a una cohorte de pacientes con HG atendidos en la unidad de lípidos del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España.

MÉTODOS

Pacientes

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo que incluyó a todos los pacientes entre 18 y 80 años con diagnóstico de HG atendidos en la unidad desde enero de 2006 hasta diciembre de 2014. El diagnóstico de HG se realizó cuando el colesterol total o el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) fueran superiores al percentil 95 de la población española ajustado por edad y sexo en presencia o ausencia de triglicéridos > 300 mg/dl¹⁷. Para el diagnóstico de hipercolesterolemia poligénica, la concentración de cLDL debía ser superior al percentil 90. En todos los casos se excluyeron causas secundarias: índice de masa corporal > 35, TSH > 6 mIU/l, creatinina > 2,0 mg/dl, diabetes mal controlada (glucohemoglobina > 7,5%), colestasis (bilirrubina directa > 1 mg/dl) o uso de fármacos que favorecen los trastornos del metabolismo lipídico. La hipercolesterolemia familiar (HF) se diagnosticó con cLDL > percentil 95 con transmisión familiar vertical de la hipercolesterolemia, cLDL > percentil 95 en al menos 1 familiar de primer grado, y triglicéridos < 200 mg/dl. Se diagnosticó hiperlipemia familiar combinada (HFC) a los pacientes con HG y triglicéridos > 200 mg/dl, apolipoproteína B > 120 mg/dl, transmisión vertical de la hiperlipidemia y al menos 1 familiar de primer grado con colesterol total o triglicéridos > percentil 90¹⁸. La disbetalipoproteinemia se consideró en las HG homocigotas para el alelo ε2 o heterocigotas para el alelo p.Arg154Ser de APOE¹⁹. A los demás pacientes con HG se les diagnosticó hipercolesterolemia poligénica. Todos los participantes dieron su consentimiento por escrito antes de su participación en el protocolo, que fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón, España.

Ecografía carotídea

Durante la inclusión en el estudio se realizó la exploración ultrasonográfica carotídea con el ecógrafo Acuson Sequoia (Siemens), con una sonda de 7 Mhz. De cada sujeto se adquirió una imagen de carótida común, bifurcación o bulbo y carótida interna (3 correspondientes al lado derecho y 3 al izquierdo). A través de la lectura de cada imagen, se obtuvieron los valores medios del GIM de cada territorio a partir de los cuales se calculó la media del GIM. La misma persona (A.M. Bea) hizo todas las cuantificaciones con el *software* Exetrack, todas al final de la diástole, usando un registro electrocardiográfico simultáneamente. La placa se definió como la estructura focal que protruye en la luz arterial más de 0,5 mm o más del 50% del GIM de una zona contigua o cualquier GIM ≥ 1,5 mm²⁰. De cada sujeto, se cuantificó el número total de placas en los 6 territorios explorados. Se consideraron placas calcificadas las que generaban sombra hipocogénica.

Estudio genético

De todos los pacientes con diagnóstico clínico de HF y aquellos con diagnóstico de HFC y concentraciones de colesterol total

> 335 mg/dl o apolipoproteína B > 185 mg/dl, se estudiaron los genes *LDLR* y *APOB* con la plataforma Lipochip²¹. Se diagnosticó HF a los pacientes con diagnóstico clínico de HFC pero portadores de mutación patogénica en *LDLR*, *APOB* o *PCSK9*²¹. Se realizó secuenciación del exón 4 de *APOE* de todos los sujetos¹⁹.

Definición de evento cardiovascular

Se definió como evento el compuesto por cardiopatía coronaria (muerte coronaria, síndrome coronario agudo que requirió hospitalización y revascularización coronaria por angina), accidente cerebrovascular (ictus mortal y no mortal, accidente isquémico transitorio y revascularización carotídea) y arteriopatía periférica (revascularización arterial de extremidades inferiores)²².

Seguimiento

Desde su inclusión, se revisó a todos los pacientes 1 o 2 veces al año. El tratamiento de la dislipemia a lo largo del estudio siguió las recomendaciones del *International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia*²³, que establecen como objetivos terapéuticos la reducción de cLDL y/o colesterol distinto del unido a lipoproteínas de alta densidad (no cHDL), según los factores de riesgo. Desde noviembre de 2013, se modificó el objetivo terapéutico para los pacientes con ECV o diabetes, que se estableció en cLDL < 70 mg/dl¹⁰.

Entre el 1 de septiembre de 2015 y el 31 de mayo de 2016, se realizó una revisión de todos los sujetos con entrevista personal o telefónica y/o revisión de historia clínica electrónica. Todos los eventos se confirmaron por el informe hospitalario y/o el certificado de defunción.

Análisis estadístico

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar para las variables numéricas con distribución normal y se analizaron con la prueba de la t de Student, mientras que aquellas sin distribución normal se expresan como mediana [intervalo intercuartílico] y se analizaron con el test de la U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se expresan en porcentaje y se analizaron mediante la prueba de la χ^2 . Para la comparación de variables categóricas no dicotómicas, se utilizaron los tests de ANOVA y Kruskal-Wallis. Las tasas de eventos adversos hasta el final del seguimiento se calcularon mediante la estimación de Kaplan-Meier, y se compararon los grupos mediante *log rank* test. La asociación entre placa en carótida y eventos cardiovasculares se calculó utilizando la regresión de Cox de riesgos proporcionales. Se generó un modelo de regresión de Cox multivariable que incluía las covariables: edad, sexo, diabetes, hipertensión, tabaquismo, historia de ECV, índice de masa corporal, cLDL, cHDL, proteína C reactiva y tipo de HG. Como análisis exploratorio, se examinaron dichas asociaciones en los diferentes grupos de HG y en sujetos en prevención primaria o secundaria al inicio. Con el objeto de evitar sesgos asociados al tipo de HG, se hizo de manera complementaria un estudio de casos y controles anidado, en el que se seleccionó aleatoriamente, para cada caso con evento cardiovascular durante el seguimiento, un control sin evento ajustado por edad, sexo, colesterol total y tipo de HG.

RESULTADOS

Las características de los 1.778 pacientes incluidos en el seguimiento se describen en la [tabla 1](#), distribuidos en los 4 tipos

de HG. Los sujetos con HF eran más jóvenes que en las demás HG. Hubo un discreto predominio de mujeres en el grupo de HF (52,7%); sin embargo, el porcentaje de varones fue mayor en los otros 3 tipos de HG, especialmente en HFC (67,4%) y disbetalipoproteinemia (86,4%). Se encontraron placas en carótida en el 31,9% del grupo de HF, el 39,8% en el de HFC, el 45,5% en el de disbetalipoproteinemia y el 43,2% en el de hipercolesterolemia poligénica.

El seguimiento medio fue 6,26 (intervalo, 1-10) años, con un total de 11.130 pacientes/año de seguimiento. Durante el seguimiento, 58 pacientes sufrieron un evento cardiovascular: 48 coronarios (4 muertes súbitas, 10 infartos de miocardio no mortales, 26 síndromes coronarios agudos con o sin revascularización, 8 revascularizaciones coronarias); 8 cerebrovasculares (4 ictus isquémicos y 4 revascularizaciones carotídeas) y 2 arteriopatías de extremidades inferiores (ambas revascularizaciones). No hubo pérdidas en el seguimiento. Las características clínicas de los sujetos con y sin eventos durante el seguimiento se detallan en la [tabla 2](#). Los pacientes que sufrieron un evento cardiovascular durante el seguimiento tenían más factores de riesgo clásicos (edad, sexo masculino, diabetes, hipertensión, triglicéridos, cHDL bajo e índice de masa corporal alto) que los pacientes sin evento. Las concentraciones de colesterol total, cLDL, no cHDL y apolipoproteína B no fueron diferentes entre los 2 grupos. El 72,4% de los sujetos con eventos cardiovasculares durante el seguimiento presentaban placas en carótidas al inicio, frente al 36,0% de los sujetos sin eventos ($p < 0,001$). Es decir, el 72,4% de los eventos aparecieron en el 37,2% de los pacientes con placa. Además, de los pacientes con placa, se detectó calcificación en un porcentaje mayor entre los que después sufrieron un evento respecto a los que no (el 66,7 frente al 37,8%; $p = 0,003$).

La tasa de eventos fue 6.354/100.000 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 4.432,4-8.275,6) en el grupo con placa y 1.432/100.000 (IC95%, 730,6-2.134,3) en el grupo sin placa, con diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0,001$) ([figura 1](#)). El riesgo de evento fue 4,34 veces superior (IC95%, 2,44-7,71; $p < 0,001$) en aquellos con placa. La separación de las curvas apareció ya en el primer año de seguimiento, para seguir aumentando progresivamente hasta el final. El número total de placas de cada sujeto mostró una fuerte asociación con la probabilidad de tener un evento, que fue ascendiendo progresivamente desde el 2,4% en los pacientes con 1 única placa hasta el 62,5% en aquellos con más de 6 placas ([figura 2](#)).

Las variables asociadas de manera prospectiva a sufrir un evento fueron: edad, sexo y presencia de un evento anterior ([tabla 3](#)). Al introducir la presencia de placas en el modelo con las variables anteriores, los pacientes con placas presentaron un riesgo de sufrir un evento, ajustado por las variables anteriormente descritas, 2,405 (IC95%, 1,267-4,565; $p = 0,007$) veces superior. Seleccionando únicamente a los sujetos que no habían tenido previamente un evento cardiovascular, la presencia de placas confirió un riesgo 2,76 (IC95%, 1,40-5,43; $p = 0,003$) veces superior de sufrir un nuevo evento cardiovascular en prevención primaria. Este riesgo fue 10,5 veces superior ($p = 0,023$) en los pacientes que sí habían tenido un evento anteriormente y presentaban placa de ateroma en carótidas, aunque con un intervalo de confianza elevado por el pequeño número de sujetos.

En la [tabla 4](#) se describen las características clínicas del estudio de casos y controles, con selección aleatoria ajustada por edad, sexo, concentración de colesterol total y tipo de HG. Los antecedentes de ECV previa, diabetes e hipertensión arterial fueron más frecuentes en los casos. La frecuencia de placas en carótidas fue del 72,4% de los casos frente al 27,6% de los controles (*hazard ratio* [HR] = 6,89; IC95%, 3,05-15,56; $p < 0,001$). Los resultados fueron semejantes cuando se incluyó únicamente a los pacientes con evento coronario durante el seguimiento (HR = 5,25; IC95%, 2,28-12,06; $p < 0,001$). Sin embargo, no hubo diferencia

Tabla 1
Características clínicas de los sujetos incluidos en el seguimiento según el tipo de hipercolesterolemia genética

	Hipercolesterolemia familiar (n = 776)	Hiperlipemia familiar combinada (n = 642)	Disbetalipoproteinemia (n = 22)	Hipercolesterolemia poligénica (n = 324)	p ^a
Edad (años)	46,0 [35,0-55,0] ^{b,c}	48,5 [38,8-56,3] ^d	49,5 [41,3-56,0] ^c	54,0 [44,3-63,0] ^{d,e}	< 0,001
Varones	367 (47,3) ^{b,c,e}	433 (67,4) ^{c,d}	19 (86,4) ^{c,d}	188 (57,7) ^{b,d,e}	< 0,001
Fumadores activos	190 (24,7)	201 (31,6)	6 (28,6)	88 (27,8)	< 0,001 ^f
No fumadores	386 (50,3)	244 (38,3)	6 (28,6)	133 (42,0)	< 0,001 ^f
Exfumadores	192 (25,0)	192 (30,1)	9 (42,9)	96 (30,3)	< 0,001 ^f
Historia de enfermedad cardiovascular	74 (9,6) ^{c,e}	61 (9,6) ^{c,e}	5 (22,7) ^{b,d}	50 (15,5) ^{b,d}	0,005
Diabetes mellitus	18 (2,4) ^{b,c,e}	75 (11,7) ^d	5 (22,7) ^{c,d}	29 (9,2) ^{d,e}	< 0,001
Hipertensión	130 (27,2) ^{b,c,e}	193 (30,5) ^d	8 (36,4) ^d	103 (32,6) ^d	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	310 [281-359] ^{b,c}	281 [247-315] ^{c,d,e}	341 [250-388] ^{b,c}	255 [234-279] ^{b,d,e}	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	103 [76,6-139,0] ^{b,c,e}	289 [213,0-466,0] ^{c,d}	319 [267,0-485,0] ^{c,d}	113 [79,8-163,0] ^{b,d,e}	< 0,001
cHDL (mg/dl)	54 [45,0-65,0] ^{b,c,e}	41 [33,0-50,0] ^{c,d}	42 [34,3-58,0] ^{c,d}	49 [40,0-62,0] ^{b,d,e}	< 0,001
cLDL (mg/dl)	228 [199-277] ^{b,c}	189 [160-218] ^{c,d}	–	176 [161-193] ^{b,d}	< 0,001
Apolipoproteína B (mg/dl)	158 [134-187] ^{b,c,e}	147 [126-172] ^{d,e}	122 [104-148] ^{b,c,d}	131 [116-147] ^{b,d,e}	< 0,001
Colesterol no cHDL (mg/dl)	252 [223-304] ^{b,c}	236 [207-270] ^{c,d,e}	299 [208-329] ^{b,c}	201 [182-225] ^{b,d,e}	< 0,001
Lipoproteína (a) (mg/dl)	31,10 [12,50-70,80] ^{b,c,e}	18,40 [5,88-50,00] ^d	9,66 [3,37-57,00] ^{c,d}	23,20 [9,51-60,00] ^{d,e}	< 0,001
Glucosa (mg/dl)	88,0 [81,0-97,0] ^{b,c,e}	94,0 [85,0-107,0] ^{c,d}	100,0 [88,8-121,0] ^d	93,0 [85,0-102,0] ^{b,d,e}	< 0,001
Glucohemoglobina (%)	5,30 [5,10-5,60] ^{b,c,e}	5,40 [5,20-5,80] ^{c,d}	5,55 [5,20-6,00] ^d	5,50 [5,20-5,80] ^{b,d}	< 0,001
Proteína C reactiva (g/l)	1,40 [0,60-3,00] ^{b,c}	2,40 [1,18-4,60] ^{c,d}	1,95 [0,70-3,18] ^c	2,00 [0,80-3,90] ^{b,d,e}	< 0,001
Índice de masa corporal	25,2 [22,7-27,8] ^{b,c,e}	27,9 [25,7-30,3] ^{c,d}	27,8 [27,1-31,3] ^{c,d}	27,2 [24,2-30,2] ^{b,d,e}	< 0,001
Presencia de placa carotídea	248 (31,9) ^{b,c}	256 (39,8) ^d	10 (45,5)	144 (43,2) ^d	0,001
Pacientes con placas calcificadas	82 (33,1)	112 (43,7)	5 (50,0)	61 (42,4)	0,567
GIM carotídeo (mm)	0,822 [0,712-0,961] ^{b,c}	0,867 [0,746-1,014] ^{c,d}	0,859 [0,714-1,062]	0,896 [0,761-1,040] ^{b,d}	< 0,001
APOE 3/3	497 (68,6)	360 (61,9)	0 (0,0)	188 (67,9)	< 0,001 ^g
APOE 3/2	39 (5,4)	66 (11,3)	0 (0,0)	17 (6,1)	< 0,001 ^g
APOE 3/4	160 (22,1)	133 (22,9)	0 (0,0)	69 (24,9)	< 0,001 ^g
APOE 2/4	7 (1,0)	11 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,4)	< 0,001 ^g
APOE 4/4	21 (2,9)	12 (2,1)	0 (0,0)	2 (0,7)	< 0,001 ^g
APOE 2/2	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (63,6)	0 (0,0)	< 0,001 ^g
APOE p.Arg154Ser	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (36,4)	0 (0,0)	< 0,001 ^g

APOE: apolipoproteína E; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; GIM: grosor intimo-medial. Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

^a Diferencias entre los 4 grupos.

^b p < 0,05 respecto al grupo de hiperlipemia familiar combinada.

^c p < 0,05 respecto al grupo de hipercolesterolemia poligénica.

^d p < 0,05 respecto al grupo de hipercolesterolemia familiar.

^e p < 0,05 respecto al grupo de disbetalipoproteinemia.

^f Diferencias estadísticamente significativas entre hipercolesterolemia familiar con hipercolesterolemia familiar combinada e hipercolesterolemia poligénica.

^g Diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos excepto hipercolesterolemia familiar e hipercolesterolemia poligénica.

entre ambos grupos en el porcentaje de sujetos con placas calcificadas.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que analiza prospectivamente la asociación entre la presencia de placas de arterioesclerosis detectadas mediante ecografía de carótida en sujetos con HG y la aparición de eventos cardiovasculares. Su principal conclusión es que la presencia de placas en carótidas es un factor independiente del riesgo de eventos cardiovasculares y que podría ayudar a los factores de riesgo clásicos en la estratificación del riesgo de esta población.

Tradicionalmente, se ha considerado a los pacientes afectados de HG como con alto riesgo vascular debido a que, sin tratamiento, aproximadamente el 50% de los varones y el 30% de las mujeres con HF sufrirán un evento cardiovascular antes de los 60 años²⁴. Se había estimado que los jóvenes adultos con HF heterocigotos

tenían en la década de los años setenta un aumento de 100 veces en la mortalidad por enfermedad coronaria, lo que suponía una esperanza de vida limitada en unos 20 años para los varones y 12 años para las mujeres²⁵. Datos semejantes se han comunicado sobre la HFC^{18,26} y la disbetalipoproteinemia²⁷. Sin embargo, el tratamiento con estatinas ha supuesto un hito para las personas con HG. Desde finales de los años ochenta del siglo pasado, este grupo farmacológico ha reducido sustancialmente las concentraciones de colesterol de estos pacientes y ha modificado la historia natural de la enfermedad. Dos informes del Registro Simon Broome en Reino Unido y el registro de HF noruego indican que la mortalidad por cardiopatía isquémica ha caído significativamente en los últimos años, si bien todavía persiste elevada respecto a la población general^{28,29}.

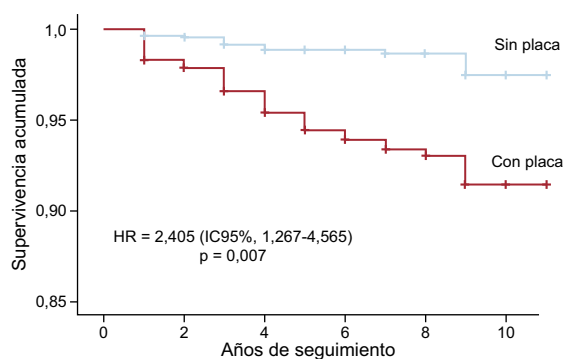
Actualmente, todas las sociedades científicas reconocen el valor del tratamiento con estatinas en las HG; sin embargo, no existe un criterio uniforme al indicar intensidad, objetivos e indicaciones del tratamiento combinado con ezetimiba o los nuevos inhibidores de PCSK9^{10,23,30-32}. La incorporación de nuevos tratamientos en las

Tabla 2

Características clínicas y analíticas de los pacientes con y sin evento cardiovascular durante el seguimiento

	Con evento cardiovascular (n = 58)	Sin evento cardiovascular (n = 1.720)	p
Edad (años)	55 [50-63]	48 (38-57)	< 0,001
Varones	43 (74,1)	966 (56,5)	0,007
Fumadores activos	19 (32,8)	467 (27,7)	0,119
No fumadores	18 (31,0)	752 (44,5)	0,119
Exfumadores	21 (36,2)	469 (27,8)	0,119
Historia de enfermedad cardiovascular	23 (39,7)	170 (10,0)	< 0,001
Diabetes mellitus	16 (27,6)	112 (6,7)	< 0,001
Hipertensión	29 (50,0)	407 (24,4)	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	305 [249-343]	293 [260-333]	0,485
Triglicéridos (mg/dl)	221 [132-385]	150 [93-267]	< 0,001
cHDL (mg/dl)	46,0 [34,8-55,3]	48,0 [39,0-60,0]	0,034
Colesterol no cHDL (mg/dl)	255 [210-293]	241 [211-281]	0,186
cLDL (mg/dl)	207 [170-249]	212 [183-250]	0,598
Lipoproteína (a) (mg/dl)	30,90 [9,52-66,70]	23,80 [8,90-61,20]	0,509
Glucosa (mg/dl)	98,0 [90,8-128,0]	91,0 [83,0-101,0]	< 0,001
Glucuhemoglobina (%)	5,70 [5,30-6,18]	5,40 [5,10-5,70]	0,001
Proteína C reactiva (g/l)	2,35 [1,23-5,23]	1,80 [0,80-3,70]	0,055
Índice de masa corporal	28,0 [25,8-29,4]	26,6 [24,0-29,3]	0,017
Presencia de placa carotídea	42 (72,4)	619 (36,0)	< 0,001
Placas calcificadas	28 (66,7)	234 (37,8)	0,003
GIM carotídeo (mm)	1,078 [0,890-1,325]	0,848 [0,732-0,995]	< 0,001
APOE 3/3	41 (71,9)	1.007 (64,9)	0,277
APOE 3/2	4 (7,0)	118 (7,6)	0,277
APOE 3/4	8 (14,0)	355 (22,9)	0,277
APOE 2/4	1 (1,8)	18 (1,2)	0,277
APOE 4/4	1 (1,8)	34 (2,2)	0,277
APOE 2/2	2 (3,5)	12 (0,8)	0,277
APOE p.Arg154Ser	0 (0,0)	8 (0,5)	0,277
Hipercolesterolemia familiar	17 (29,3)	760 (44,2)	0,005
Hiperlipemia familiar combinada	32 (55,2)	611 (35,5)	0,005
Disbetalipoproteinemia	2 (3,4)	20 (1,2)	0,005
Hipercolesterolemia poligénica	7 (12,1)	329 (19,1)	0,005

APOE: apolipoproteína E; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; GIM: grosor intímedial. Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].



Años de seguimiento (n)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sujetos sin placa (n)	1.117	1.097	1.062	932	785	669	552	413	250	79	3
Eventos acumulados (n)	-	4	5	9	12	12	12	13	13	16	16
Sujetos con placa (n)	661	650	624	562	479	393	334	261	175	42	3
Eventos acumulados (n)	-	11	14	22	29	34	36	38	39	42	42

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia acumulada de los pacientes con y sin placa arterioesclerótica en carótidas. HR: hazard ratio ajustada por historia de enfermedad cardiovascular, presencia de placa carotídea, edad y sexo; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

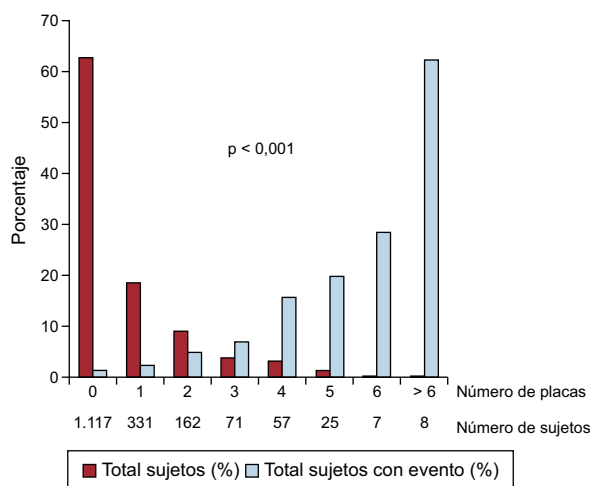


Figura 2. Distribución del número de eventos durante el seguimiento en relación con el número de placas carotídeas al inicio.

Tabla 3

Análisis multivariable con regresión de Cox de los factores predictores de un evento de forma prospectiva

	HR (IC95%)
Historia de enfermedad cardiovascular	2,79 (1,56-5,01)
Presencia de placa carotídea	2,40 (1,27-4,56)
Edad	1,03 (1,00-1,05)
Sexo, varón	1,86 (0,99-3,47)

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Variables introducidas en el modelo: edad, sexo, diabetes, hipertensión, tabaquismo, historia de enfermedad cardiovascular, índice de masa corporal, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, proteína C reactiva, tipo de hipercolesterolemia genética y presencia de placa carotídea; permanecieron las estadísticamente significativas.

HG no puede plantearse sin conocer el beneficio absoluto de la intervención sobre la reducción del cLDL^{6,9}. El beneficio relativo está bien establecido gracias a los metanálisis de los grandes estudios con estatinas, y especialmente los realizados por el grupo *Cholesterol Treatment Trialists Collaborators*³³. Pero el beneficio

absoluto, es decir, el número de sujetos a tratar para evitar un evento, va a depender de la magnitud de la reducción de cLDL y del riesgo cardiovascular basal del sujeto.

No existen herramientas para calcular de forma precisa el riesgo cardiovascular de los sujetos con HG, que además presenta gran variabilidad¹⁰. Se han publicado diferentes factores de riesgo asociados a la presencia de ECV en estudios transversales observacionales, principalmente en ausencia de tratamiento con estatinas, y con base en ellos se ha intentado definir las formas más graves³⁴. Pero no existían estudios prospectivos para conocer el riesgo de estos pacientes, especialmente en tratamiento con estatinas. Nuestro estudio aporta información relevante con importantes implicaciones clínicas: los pacientes con HG y placas tienen un riesgo cardiovascular 4 veces superior que los sujetos sin placas, y se mantiene a pesar de ajustar por los principales factores de riesgo. Nuestro estudio señala a un subgrupo de HG que supone una tercera parte de los pacientes, pero en el que ocurren más del 70% de los eventos, lo cual los hace susceptibles de una intervención preventiva más intensa.

Nuestros resultados en HG, una población no explorada de manera prospectiva previamente, confirman la asociación de la presencia de placas en carótidas en otras poblaciones. Un

Tabla 4

Características clínicas y analíticas de los pacientes con evento cardiovascular durante el seguimiento y sus controles ajustados por edad, sexo, colesterol total y tipo de hipercolesterolemia genética

	Con evento cardiovascular (n = 58)	Sin evento cardiovascular (n = 58)	p
Edad (años)	55,6 ± 10,4	55,2 ± 10,0	0,849
Varones	43 (74,1)	43 (74,1)	1
Fumadores activos	19 (32,8)	13 (22,8)	0,327
No fumadores	18 (31,0)	16 (28,1)	0,327
Exfumadores	21 (36,2)	28 (49,1)	0,327
Historia de enfermedad cardiovascular	23 (39,7)	0 (0,0)	< 0,001
Diabetes mellitus	16 (27,6)	4 (6,9)	0,003
Hipertensión	29 (50,0)	20 (34,5)	0,091
Colesterol total (mg/dl)	306 ± 80,6	301 ± 62,4	0,696
Triglicéridos (mg/dl)	221 [132-385]	209 [111-311]	0,232
cHDL (mg/dl)	45,2 ± 15,5	50,3 ± 13,5	0,061
Colesterol no cHDL (mg/dl)	255 [210-293]	252 [219-291]	0,977
cLDL (mg/dl)	201 ± 73,5	207 ± 63,2	0,679
Lipoproteína (a) (mg/dl)	30,9 [9,52-6,7]	25,2 [6,23-69,8]	0,739
Glucosa (mg/dl)	98,0 [90,8-128,0]	93,0 [84,0-106,0]	0,035
Glucohemoglobina (%)	5,70 [5,30-6,18]	5,50 [5,10-5,80]	0,035
Proteína C reactiva (g/l)	2,35 [1,23-5,23]	2,15 [1,08-4,33]	0,557
Índice de masa corporal	27,80 ± 4,02	26,70 ± 3,93	0,142
Presencia de placa carotídea	42 (72,4)	16 (27,6)	< 0,001
Placas calcificadas	28 (68,3)	11 (68,8)	0,973
GIM carotídeo (mm)	1,078 [0,890-1,325]	0,908 [0,801-1,078]	0,005
APOE 3/3	41 (71,9)	39 (68,4)	0,985
APOE 3/2	4 (7,0)	3 (5,3)	0,985
APOE 3/4	8 (14,0)	11 (19,3)	0,985
APOE 2/4	1 (1,8)	1 (1,8)	0,985
APOE 4/4	1 (1,8)	1 (1,8)	0,985
APOE 2/2	2 (3,5)	2 (3,5)	0,985
APOE p.Arg154Ser	0 (0,0)	0 (0,0)	0,985
Hipercolesterolemia familiar	17 (29,3)	17 (29,3)	1
Hiperlipemia familiar combinada	32 (55,2)	32 (55,2)	1
Disbetalipoproteinemia	2 (3,4)	2 (3,4)	1
Hipercolesterolemia poligénica	7 (12,1)	7 (12,1)	1

APOE: apolipoproteína E; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; GIM: grosor intimomedial. Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

metanálisis de 11 estudios de base poblacional con más de 54.000 sujetos mostró que la presencia de placa carotídea tiene un buen poder predictivo de eventos cardiovasculares, superior al GIM¹⁵. Resultados semejantes se obtuvieron en el estudio BioImage, en el que la presencia de placas en carótidas se asoció de manera independiente con la aparición de eventos cardiovasculares, especialmente coronarios³⁵.

La asociación entre presencia de placas y eventos coronarios es una demostración de que la arterioesclerosis es una enfermedad sistémica que afecta a un gran número de arterias en diferentes órganos³⁶. Esto es relevante en las HG, ya que la predisposición a la ECV es preferentemente coronaria, pero muestra que las lesiones coronarias no son un fenómeno aislado. La asociación entre lesiones coronarias y placa carotídea fue demostrada por Ten Kate et al.³⁷, quienes compararon la arterioesclerosis subclínica coronaria y carotídea medida por ecografía carotídea y angiografía coronaria, respectivamente, en un grupo de 67 sujetos con HF, lo que demuestra una fuerte asociación con la presencia de placas en ambas localizaciones.

Nuestro estudio es una primera aproximación prospectiva para la estratificación del riesgo de los pacientes con HG. Este hecho es importante debido a la ausencia de herramientas de estratificación para esta población hasta el momento. Asimismo pone en valor la detección de la arterioesclerosis subclínica como herramienta de estratificación para poblaciones especiales como aquellas con factores de riesgo extremos³⁸.

Limitaciones y fortalezas

La principal limitación es la ausencia de un tratamiento uniforme durante el seguimiento de los pacientes, ya que se trata de un estudio con pacientes de práctica clínica habitual. No se puede descartar que potenciales diferencias en el tratamiento prescrito pudiesen originar parte de las asociaciones encontradas. Este extremo parece poco probable, ya que todos los pacientes han seguido un protocolo de diagnóstico y tratamiento uniforme y los ha seguido el mismo equipo médico (F. Civeira y E. Jarauta) durante todo el seguimiento. Nuestra cohorte es una población joven, con una media de edad < 50 años, atendida en una unidad especializada con objetivos de control de factores de riesgo estrictos. La extrapolación de nuestros resultados a otras poblaciones de más edad y otro contexto clínico pudiera no ser adecuado. El pequeño número de eventos durante el seguimiento supone también una limitación en la solidez del estudio.

Entre las fortalezas, destacan el alto número de pacientes, la larga duración del seguimiento, los criterios estrictos de diagnóstico de HG, aterosclerosis subclínica y tratamiento terapéutico basado en directrices establecidas antes del seguimiento y la generación de resultados desde un único centro, lo que limita la variabilidad clínica.

CONCLUSIONES

En resumen, para los pacientes con HG en quienes la predicción de riesgo no puede hacerse mediante las ecuaciones utilizadas en la población general, la detección de placas en carótida por ecografía identifica a un subgrupo de pacientes en los que se concentran los eventos cardiovasculares. Nuestros resultados respaldan la utilización de la detección y cuantificación de la arterioesclerosis subclínica en esta población y deben ayudar en la estratificación del riesgo y la planificación del tratamiento en las HG.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Las HG conllevan un alto riesgo cardiovascular, aunque varía entre sujetos.
- Las ecuaciones de riesgo utilizadas en población general no son de utilidad en HG.
- No existen herramientas fiables para estratificar el riesgo en las HG.
- Los nuevos tratamientos hipolipemiantes requieren una buena selección de pacientes basada en el riesgo basal de los sujetos.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- La presencia de placas en carótidas se asocia con un riesgo de ECV 4 veces superior al de los sujetos sin placas.
- La presencia de placas carotídeas puede ayudar a estratificar mejor el riesgo en las HG e individualizar el tratamiento.
- La presencia de placas carotídeas incrementa el riesgo en prevención primaria y secundaria.

FINANCIACIÓN

Este estudio se ha realizado con ayudas del Ministerio de Economía y Competitividad de España: PI12/01087, PI12/01703 y PI12/01321 integrados en el Plan Nacional de I+D+I y cofinanciado por el Instituto de Salud Carlos III, el Fondo Europeo de Desarrollo Regional y la Red de Investigación Cardiovascular RD12/0042/0055.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mendis S, Puska P, Norrwing B, eds. In: *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. Geneva: World Health Organization; 2011:164.
2. Lammintausta A, Airaksinen JK, Immonen-Räihä P, et al. Prognosis of acute coronary events is worse in patients living alone: the FINAMI myocardial infarction register. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:989-996.
3. Koopman C, Bots ML, Van Oeffelen AA, et al. Population trends and inequalities in incidence and short-term outcome of acute myocardial infarction between 1998 and 2007. *Int J Cardiol*. 2013;168:993-998.
4. Cordero A, López-Palop R, Carrillo P, et al. Changes in acute coronary syndrome treatment and prognosis after implementation of the infarction code in a hospital with a cardiac catheterization unit. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:754-759.
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381.
7. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1. *J Clin Lipidol*. 2015;9:129-169.
8. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, et al. Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:385-394.
9. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in

- adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889–2934.
10. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478–3490.
 11. 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;115:459–467.
 12. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino Sr RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2011;365:213–221.
 13. Van den Oord SC, Sijbrands EJ, Ten Kate GL, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013;228:1–11.
 14. Goff Jr DC, Lloyd Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2935–2959.
 15. 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;220:128–133.
 16. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1600–1607.
 17. Gómez-Gerique JA, Gutiérrez-Fuentes JA, Montoya MT, et al. Lipid profile of the Spanish population: the DRECE (diet and risk of cardiovascular disease in Spain) study. DRECE study group. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:730–735.
 18. Jarauta E, Mateo-Gallego R, Gilabert R, et al. Carotid atherosclerosis and lipoprotein particle subclasses in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidaemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:591–597.
 19. Solanas-Barca M, De Castro-Orós I, Mateo-Gallego R, et al. Apolipoprotein E gene mutations in subjects with mixed hyperlipidemia and a clinical diagnosis of familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2012;222:449–455.
 20. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, et al. Femoral and carotid subclinical atherosclerosis association with risk factors and coronary calcium: The AWHS Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1263–1274.
 21. Tejedor D, Castillo S, Mozas P, et al. Reliable low-density DNA array based on allele-specific probes for detection of 118 mutations causing familial hypercholesterolemia. *Clin Chem*. 2005;51:1137–1144.
 22. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;35:2195–2207.
 23. Civeira F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:55–68.
 24. Hirobe K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, et al. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1982;44:201–210.
 25. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a huge association review. *Am J Epidemiol*. 2004;160:421–429.
 26. Wiesbauer F, Blessberger H, Azar D, et al. Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (< or =40 years of age). *Eur Heart J*. 2009;30:1073–1079.
 27. Koopal C, Retterstøl K, Sjouke B, et al. Vascular risk factors, vascular disease, lipids and lipid targets in patients with familial dysbetalipoproteinemia: a European cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2015;240:90–97.
 28. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis*. 1999;142:105–12.
 29. Mundal L, Sarancic M, Ose L, et al. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992–2010. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001236.
 30. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S38–S45.
 31. Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, et al. Expert consensus on the detection and clinical management of familial hypercholesterolemia. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25:182–193.
 32. Anguita Sánchez M, Castro Conde A, Cordero Fort A, et al. Challenges in oral lipid-lowering therapy: position document of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1083–1087.
 33. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–1278.
 34. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:850–861.
 35. Baber U, Mehran R, Sartori S, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1065–1074.
 36. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, et al. European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2014;35:1112–1119.
 37. Ten Kate GL, Ten Kate GJ, Van den Oord SC, et al. Carotid plaque burden as a measure of subclinical coronary artery disease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2013;111:1305–1310.
 38. Silverman MG, Blaha MJ, Krumholz HM, et al. Impact of coronary artery calcium on coronary heart disease events in individuals at the extremes of traditional risk factor burden: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2014;35:2232–2241.