

Grosor de la Íntima-media Carotídea como Predictor de Evento Cardiovascular. Revisión Sistemática de la Literatura.

Thickness of Carotid Intima-media as a Predictor of Cardiovascular Event.
Systematic Review of the Literature

Carlos Jarpa*; Viviana Pineda**; Carlos Manterola*** & Grupo MINCIR.

JARPA, C.; PINEDA, V.; MANTEROLA, C. & GRUPO MINCIR. Grosor de la íntima-media carotídea como predictor de evento cardiovascular. Revisión sistemática de la Literatura. *Int. J. Morphol.*, 31(1):293-300, 2013.

RESUMEN: La aterosclerosis es una enfermedad y evolutiva crónica que afecta a todas las arterias del organismo. Existen numerosos factores de riesgo (FR) relacionados, sin embargo un tercio de los eventos cardiovasculares (ECV) no son atribuibles a los FR conocidos. Existe evidencia que la medición del grosor de íntima-media (GIM) permite evaluar estados precoces de la enfermedad y la carótida es una localización adecuada para ello. El objetivo de este estudio es determinar si la evidencia disponible avala al GIM carotídea (GIMC), como factor asociado al desarrollo de ECV o muerte, en adultos asintomáticos de la población general. Revisión sistemática de la literatura. Se analizaron estudios primarios publicados de 2006 a la fecha, sin restricción de diseño ni de idioma; que incluyeran población adulta, sin antecedentes de ECV; y en los que se considerara la medición del GIMC mediante ultrasonografía. Se consultó las bases de datos MEDLINE, SciELO y LILACS. Se utilizaron términos MeSH y palabras libres. La calidad metodológica (CM) de los estudios seleccionados fue determinada mediante un score validado para tal efecto. Se valoraron las siguientes variables: edad, género, raza; antecedentes de diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, tabaquismo, obesidad y CM de los estudios primarios. Las estrategias de búsqueda permitieron recuperar 9 estudios primarios, que incluyen 24016 pacientes; 54,3% de los cuales son de género femenino. El FR asociado más frecuentemente fue el hábito de fumar (54%), seguido por HTA y DM. Las mediciones ultrasonográficas permitieron verificar una amplia variedad de técnicas utilizadas tanto en carótida común como en carótida interna y externa. Se verificó gran heterogeneidad en las técnicas de medición, lo que impide comparar en sentido estricto los resultados obtenidos; por ende, la evidencia disponible no permite determinar asociación entre GIMC y ECV en adultos asintomáticos de la población general. Se requieren estudios de mejor nivel de evidencia y CM para aclarar esta incertidumbre.

PALABRAS CLAVE: Aterosclerosis; Eventos cardiovasculares; Riesgo; Revisión sistemática de la literatura.

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad crónica y evolutiva, que inicia su desarrollo en edades tempranas de la vida (Ross, 1999; Kablak-Ziembicka *et al.*, 2007; Devine *et al.*, 2006). Existen numerosos factores de riesgo (FR) asociados, sin embargo, un tercio de los eventos cardiovasculares (ECV) no son atribuibles a los FR tradicionales como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), dislipidemia y tabaquismo (Gerber *et al.*, 2009); razón por la que, los esfuerzos actuales están orientados a identificar grupos de riesgo, de modo de efectuar prevención precoz; pues las tasas de mortalidad asociada a ECV secundarios, permanecen elevadas, siendo la principal causa de muerte a nivel mundial (17,5 millones de

personas fallecieron por enfermedad cardiovascular en 2005 según la OMS) (Cizek *et al.*, 2007).

Por otra parte, existe evidencia del aumento del grosor de la capa íntima y media arterial por la invasión de cristales del colesterol en el espacio sub-intimal, la reacción inflamatoria local subsecuente y la proliferación de células de músculo liso de la capa media, las que en conjunto con los macrófagos, se transforman en células espumosas (Cizek *et al.*). Por ende, se ha planteado que la medición del grosor de la íntima-media permitiría pesquisar estados precoces de la enfermedad (Devine *et al.*).

* Programa de Magíster en Ciencias Médicas. Departamento de Cirugía y Traumatología Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

** Departamento de Cirugía y Traumatología Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

*** Programa de Magíster y Doctorado en Ciencias Médicas. Departamento de Cirugía y Traumatología Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

Por su fácil acceso y relativa factibilidad técnica, la medición del grosor de la íntima-media del árbol carotídeo (GIMC) ha sido ampliamente utilizada como marcador de enfermedad aterosclerótica global (Ross; Kablak-Ziembicka *et al.*; Sharma *et al.*, 2009; Krause *et al.*, 2009). Existen distintas técnicas imagenológicas para efectuar la medición del GIMC, siendo la ultrasonografía (US) doppler la más utilizada. Esta técnica, permite una medición altamente reproducible y de coste relativamente bajo (Sharma *et al.*); ha sido validada y se ha demostrado que el aumento del GIMC medido de esta forma, evoluciona en concordancia y de forma independiente de otros FR conocidos (Persson *et al.*; 1994, Bots *et al.*, 1997; Iglesias del Sol *et al.*, 2002; Eigenbrodt *et al.*, 2007; Stein *et al.*, 2008). Sin embargo, existe diferencia en la forma de medir el GIMC y de reportar los resultados.

El objetivo de este estudio fue determinar si la evidencia disponible avala al GIMC como un factor asociado al desarrollo de ECV o muerte, en adultos asintomáticos de la población general.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño: Revisión sistemática de la literatura.

Población: Artículos primarios publicados desde enero de 2006 a diciembre de 2011, sin restricción de idioma ni diseño; que a su vez incluyeran población mayor de 18 años, sin antecedentes de ECV; en los que se considerara la medición del GIMC mediante US. Se excluyeron revisiones literarias, cartas al editor y artículos de casuística contaminados con pacientes portadores de enfermedad de Takayasu ó de células gigantes.

Definiciones: Se incluyó en el concepto de ECV al: infarto agudo del miocardio (IAM), accidente cerebro vascular (ACV) y accidente isquémico transitorio (AIT). Se consideró GIMC, al espesor medido en milímetros, mediante técnica ultrasonográfica, de la capa íntima y media de la pared arterial carotídea.

Maniobra: Medición del GIMC en la carótida común, bulbo carotídeo o arteria carótida interna, uni o bilateral; mediante el uso de US, medido en milímetros (Fig. 1).

Metodología de búsqueda: Se realizó con base a los componentes básicos PICoR: población de interés (P), intervención que se desea valorar (I), el comparador para la intervención en estudio (Co), y variable resultado que se medirá a partir de la intervención en estudio (R). A partir de esta estrategia, se buscaron estudio primarios que versaran sobre pacientes

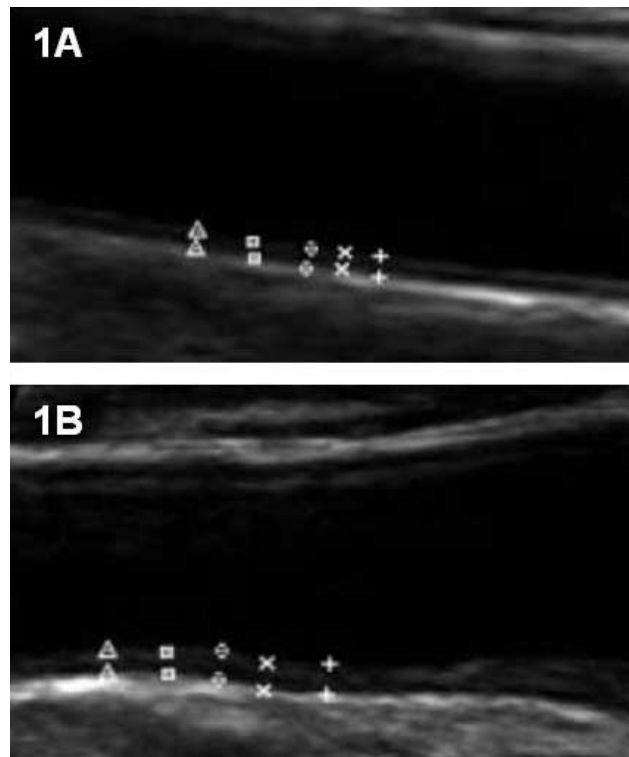


Fig. 1. GIMC medida mediante ultrasonografía. 1A. GIMC normal. 1B. GIMC aumentado.

con aterosclerosis (P), estudiados con US (I), y cuya variable de respuesta fuese la medición del GIMC (R). Para ello, se revisaron la siguientes bases de datos: MEDLINE: a través de los buscadores Pubmed y ScienceDirect; SciELO y LILACS; utilizando términos MeSH, palabras libres y los conectores booleanos AND y OR; estrategias que se adaptaron para cada base de datos. De este modo, se generó el comando (“Death” or “Myocardial infarct” or “Transient ischemic attack” or “Stroke”) and “Intima-media Thickness”, con los límites (2006 to 2011), para PubMed; (“Death” or “Myocardial infarct” or “Transient ischemic attack” or “Stroke”) and “Intima-media Thickness”, con los límites (2006 to 2011) para ScienceDirect; “Grosor” y “Carótida” (2006 a 2011) para SciELO; y “Aterosclerosis” y “Carótida” (2006 a 2011) para LILACS.

Variables de medición: Las variables consideradas fueron: edad, género, raza; antecedentes de DM, HTA, dislipidemia, tabaquismo, obesidad y CM de los estudios primarios, la que se determinó aplicando las propuestas MINCIR terapia (escala que valora los estudios con 6 a 36 puntos, siendo el punto de corte que define CM los 18 puntos) (Manterola *et al.*, 2003; Manterola *et al.*, 2009) y MINCIR pronóstico (escala que valora los estudios con 12 a 50 puntos, siendo el punto de corte que define CM los 33 puntos) (Zavando &

Manterola, 2013). Estos instrumentos se aplicaron en forma enmascarada por dos investigadores independientes (CJ y VP), los que resolvieron las diferencias por consenso.

Plan de análisis: Los datos de los estudios primarios seleccionados se recolectaron y en una planilla Windows Excel y posteriormente se utilizó el paquete estadístico STATA 10.0. Se aplicó estadística descriptiva, con cálculo de medidas de tendencia central y dispersión. Posteriormente, se aplicó a los artículos seleccionados los escores de CM MINCIR; se calcularon los promedios ponderados para cada variable (Manterola *et al.*, 2003; Manterola *et al.*, 2009); y se valoró la heterogeneidad de los artículos primarios aplicando el test Q de Cochrane. Finalmente, se aplicó T-test para comparar promedios ponderados.

Aspectos éticos: Durante el análisis de los artículos primarios seleccionados se realizó enmascaramiento de los autores, centros de estudio y títulos. De esta manera se intentó evitar los sesgos de selección y análisis asociados al no enmascaramiento de estos datos.

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica dio como resultado la pesquisa de 65 artículos, de los que se descartaron 54 por criterios de exclusión encontrados en el resumen. Tras la lectura de los extensos, se descartaron dos artículos: uno por presentar datos duplicado incluidos en otro artículo seleccionado y otro porque la población en estudio no representaba a la población general. Finalmente, la muestra a estudio quedó compuesta por 9 artículos (Johnsen *et al.*, 2007, Hirano *et al.*, 2010, Nambi *et al.*, 2010, Chien *et al.*, 2008, Price *et al.*, 2007, Akosah *et al.*, 2007, Takase *et al.*, 2008, Novo *et al.*, 2010, Baldassare *et al.*, 2007), lo que se puede apreciar en la Figura 2.



Fig. 2. Flujograma de selección de los artículos analizados.

Tabla I. Resultados de la estrategia de búsqueda por base de datos. Número de artículos seleccionados por título.

Base de datos	Total de artículos pesquisados	Artículos seleccionados por título
PubMed	402	30
Science Direct	517	23
SciELO	2	1
LILACS	15	2
TOTAL	936	65

Los resultados de la búsqueda por base de datos y sus buscadores, se resume en la Tabla I y las características de los artículos primarios seleccionados se resumen en la Tabla II.

Tabla II. Resumen de artículos primarios seleccionados.

Autores	Año publicación	Revista	Centro
Johnsen <i>et al.</i> (Tromso study)	2007	Stroke	U. Hospital North-Norway, Noruega
Hirano <i>et al.</i> (Yamanashi study)	2010	Atherosclerosis	U. Yamanashi, Japón
Nambi <i>et al.</i> (ARIC study)	2010	J Am Coll Cardiol	Baylor College of Medicine, Houston, Texas, EE.UU.
Chien <i>et al.</i> (Chin-shan community study)	2008	PLoS ONE	National Taiwan University, Taipei, Tai wan.
Price <i>et al.</i> (Edinburgh artery study)	2007	J Clin Epidemiol	U. Edinburgh, Reino Unido.
Akosah <i>et al.</i> (EDUCATE study)	2007	Am J Hypertens	U. Virginia, EE.UU.
Takase B. <i>et al.</i>	2008	Cardiovasc Ultrasound	U. Nagasaki, Japón.
Novo <i>et al.</i>	2010	Atherosclerosis	U. Hospital Paolo Giaccone, U. Palermo, Palermo, Italia.
Baldassare <i>et al.</i>	2007	Atherosclerosis	U. de Milán, Italia.

La aplicación de las escalas de CM a los estudios primarios seleccionados, permitió objetivar un promedio de $18,3 \pm 1,2$ puntos para MINCIR terapia y de $46,1 \pm 2,3$ puntos para MINCIR pronóstico (Tabla III).

Los artículos evaluados incluyen una población de 24016 pacientes; 54,3% de los cuales son de sexo femenino. El FR asociado más frecuentemente reportado en los artículos evaluados fue el hábito de fumar

(54,0%) seguido por HTA y DM (Tabla IV).

Las mediciones US permitieron verificar una amplia variedad de técnicas para determinar el GIMC, tanto en su valor final, como en las características de la pared, lugar de la medición, su carácter uni o bilateral y la forma en que se expresaron los resultados; lo que no permitió finalmente comparar la información recopilada (Tabla V).

Tabla III. Resultados de la aplicación de las escalas MINCIR de CM para terapia y pronóstico a los artículos analizados.

Autores (estudio)	MINCIR terapia	MINCIR pronóstico
Johnsen <i>et al.</i> (Tromso study)	19	48
Hirano <i>et al.</i> (Yamanashi study)	19	48
Nambi <i>et al.</i> (ARIC study)	19	48
Chien <i>et al.</i> (Chin-shan community study)	19	50
Price <i>et al.</i> (Edinburgh artery study)	19	49
Akosah <i>et al.</i> (EDUCATE study)	17	46
Takase <i>et al.</i>	16	45
Novo <i>et al.</i> (MURST Study)	18	41
Baldassare <i>et al.</i>	18	45
Promedio \pm DE	18,3 \pm 1,2	46,1 \pm 2,3

DE: Desviación Stándar.

Tabla IV. Resumen de variables biodemográficas de los pacientes incluidos en los artículos analizados.

Autores	Nº pacientes	Edad	Sexo (H / M)	Tabaquismo Nº (%)	HTA Nº (%)	DM Nº (%)
Johnsen <i>et al.</i>	6226	60 \pm 10,2	2989/3237	4073 (65,4)	1274 (20,4)	168 (2,7)
Hirano <i>et al.</i>	413	62 \pm 14	325/88	149 (36,0)	162 (39,0)	153 (37,0)
Nambi <i>et al.</i>	13145	35 \pm 74	5682/7463	7565 (57,5)	-----	1327 (10,0)
Chien <i>et al.</i>	2190	> 35	983/1207	734 (33,5)	602 (27,4)	275 (12,5)
Price <i>et al.</i>	1007	69,4	486/521	25 (2,5)	-----	39 (3,8)
Akosah <i>et al.</i>	236	24 \pm 80	100/136	165 (69,9)	109 (46,1)	34 (14,4)
Takase <i>et al.</i>	103	63 \pm 10	79/24	62 (60,1)	64 (62,1)	36 (34,9)
Novo <i>et al.</i>	454	57 \pm 10	215/239	96 (21,1)	244 (53,7)	90 (19,8)
Baldassare <i>et al.</i>	242	53 \pm 10	139/103	119 (49,1)	58 (23,9)	-----
Total	24016		10982/13018			

DISCUSIÓN

La plausibilidad biológica del engrosamiento de las capas íntima y media arteriales como marcador de enfermedad aterosclerótica ha sido demostrada fehacientemente (Devine

et al.; Cizek *et al.*). Por otra parte, el fácil acceso a la carótida y sus ramas principales al examen físico, la hacen un vaso fácil de estudiar mediante técnicas imagenológicas.

Tabla V. Descripción de la población en estudio, técnica ultrasonográfica y forma de presentación de resultados; y del análisis estadístico por artículo.

Autores	Población	Valor final	Pared	Lugar de la medición	Unio bilateral	Resultados
Johnsen <i>et al.</i>	Sujetos de la población general, municipalidad de Tromso, sin antecedentes CV	Medi a	Cercana y lejana	CCA, ICA, bulbo	Derecha	RR, AMV, por terciles
Hirano <i>et al.</i>	Sujetos de la población general, con antecedente de CC, sin antecedentes de IAM, ACV, shock, edema pulmonar, cáncer	Máximo	No descrito	CCA, ICA, ECA	No descrito	AMV
Nambi <i>et al.</i>	Sujetos de la población general entre 35 y 74 años, sin antecedentes de IAM o ACV	Medi a	Lejana	1 cm. proximal al bulbo en CCA, bulbo, 1 cm. distal al bulbo en ICA	Bilateral	AMV, tasa de incidencia por c/1000 personas año, por cuartiles
Chien <i>et al.</i>	Sujetos de la población general de la comunidad de Chin-shan, sin antecedentes CV	Máximo	Lejana	CCA, bulbo, ICA, ECA	Bilateral	RR (IC), AMV, por cuartiles
Price <i>et al.</i>	Sujetos de la población general incluidos en el EAS sin antecedentes de IAM, ACV antes del inicio del seguimiento	Máximo	Lejana	CCA 2 cm. previo a la bifurcación	Bilateral	OR, AMV
Akosah <i>et al.</i>	Pacientes con sospecha de CC, sin confirmación de ésta, sin antecedentes de IAM o ACV	Máximo	Cercana y lejana	CCA, bulbo, ICA, ECA	No descrito	OR, AMV
Takase <i>et al.</i>	Pacientes con sospecha de CC, sin confirmación de ésta, sin antecedentes de IAM o ACV	Máximo	No descrito	CCA 2 cm. previo a la bifurcación	Bilateral	Medidas de distribución central y de dispersión, IC, Curva de Kaplan-Meier
Novo <i>et al.</i>	Sujetos asintomáticos referidos a estudio clínico, sin antecedentes de IAM, ACV o EAOCr	Medi a	No descrito	CCA, ICA, ECA	Bilateral	OR, AMV
Baldassare <i>et al.</i>	Pacientes sin antecedentes de IAM o ACV, con riesgo por escala de Framingham menor al 20%	Máximo	Cercana y lejana	CCA, bulbo, ICA, ECA	No descrito	Medidas de distribución central y de dispersión, IC, Curva de Kaplan-Meier

ACC: Arteria carótida común. ACI: Arteria carótida interna. ACE: Arteria carótida externa. CV: Cardiovasculares. CC: Cardiopatía coronaria. IAM: Infarto agudo de miocardio. ACV: Accidente cerebro vascular. EAOCr: enfermedad arterial oclusiva crónica. EAS: Edinburgh artery study. RR: Riesgo relativo. AMV: Análisis multivariado. OR: Odds ratio. IC: Intervalo de confianza del 95%

El desarrollo de los equipos de US ha mejorado la calidad y definición de las imágenes obtenidas, expandiendo los horizontes de su uso. Si a ello agregamos el desarrollo de la modalidad doppler y el color desarrollada los últimos treinta años, ha permitido mejorar la información que entrega el examen, agregando a la información topográfica y estructural, información sobre las características hemodinámicas del flujo.

El análisis ultrasonográfico de la carótida y sus ramas está facilitado por su fácil acceso. Si a esto se suma el hecho de que es un examen no invasivo, que no requiere el uso de medio de contraste, que es altamente reproducible y de bajo costo, hace de la US doppler un examen altamente atrayente, sobre todo en un escenario de tamizaje de poblaciones de riesgo. Sin embargo, presenta un punto en contra y es que es operador dependiente, sobre todo al momento de interpretar las imágenes generadas. Pese a este defecto de la

técnica, Persson *et al.* demostraron la alta reproducibilidad de esta técnica en la medición del GIMC.

La persistencia de las altas tasas de ECV y la necesidad de identificar a la población en riesgo llevó a las grandes cohortes de pacientes conducidas a nivel mundial a incorporar este probable marcador en la evaluación de sus pacientes, en un intento de probar su utilidad de identificar la magnitud del riesgo en pacientes en que las escalas de riesgo y el laboratorio lo habían subestimado.

Una RS anterior (Lorenz *et al.*, 2007), concluyó que existía una diferencia en las técnicas de medición utilizadas en los distintos estudios; y que había una diferencia significativa en las formas de presentar los resultados, lo que dificultó enormemente la realización del meta-análisis. El reconocimiento de estas falencias condujo a la producción de protocolos de medición que homogenizaran la técnica utili-

zada (Touboul *et al.*, 2007; Stein *et al.*).

Estas inquietudes son las que motivaron este estudio, en el que se obtuvieron 9 artículos primarios para el análisis, con un total de 24016 pacientes estudiados. Como fortalezas de esta RS se encuentra la clara y estricta metodología de búsqueda, lo que la hace altamente reproducible. Por otra parte, los artículos seleccionados en su totalidad corresponden a estudios de cohorte, que es el diseño indicado para el análisis del valor pronóstico de un marcador. Sin embargo, no se pudo aplicar un meta-análisis, ya que cada estudio presentó los valores de magnitud de la asociación de forma distinta, tratando la variable resultado como variable continua, ordinal ó dicotómica. Se intentó contactar a los autores de los artículos primarios para resolver este inconveniente, pero pese a recibir respuesta de tres de ellos, no se logró obtener los datos brutos para realizar un nuevo análisis.

El análisis de la CM permitió objetivar un score adecuado de la casi totalidad de los artículos. Al mismo tiempo, se verificó un alto grado de concordancia entre las dos escalas de CM utilizadas. Sin embargo, tal como ocurrió en la RS de Lorenz (Lorenz *et al.*), se evidenció una gran disparidad en las técnicas de medición utilizadas, muy probablemente debido a que las grandes cohortes llevan más de cinco años de seguimiento, por lo que las mediciones realizadas se hicieron previo a la publicación de los consensos antes mencionados.

Actualmente, la tendencia es a simplificar la medición, limitándose a la carótida común, un centímetro previo a la bifurcación, utilizando el valor promedio de las medi-

ciones en un segmento de un centímetro, medido en la pared alejada del transductor, de forma bilateral. Esta técnica presenta la ventaja de ser reproducible, rápida y uniforme; y la desventaja de no incluir los segmentos proximales de las ramas y el bulbo carotídeo y, por lo tanto, aleja la posibilidad de incluir la medición de las placas de ateroma asintomáticas, elemento que cada vez adquiere un mayor valor pronóstico y una mayor atención por parte de los investigadores.

Nos parece que esta RS permite reforzar el concepto de la utilidad de la medición del GIMC como factor predictivo de ECV futuros, sin embargo, nos deja el desafío de mejorar y concordar una forma única de medición, así como de reportar los resultados. Por otra parte, plantea la necesidad de la conducción de estudios nacionales, a largo plazo, que permitan definir los valores normales para la población chilena asintomática, los valores esperados para la población en riesgo y determinar los valores de corte en los cuales este riesgo comienza a aumentar, independiente de los otros FR asociados.

Finalmente y a modo de conclusiones, se podría señalar que: El GIMC es un marcador de enfermedad aterosclerótica sistémica; que el aumento de dicho grosor refleja un aumento del riesgo cardiovascular en el desarrollo de eventos futuros; que la exacta magnitud de esta asociación aún se encuentra pobremente definida; que es necesario la conducción de estudios prospectivos que logren aclarar la magnitud de esta asociación; y que es necesario aunar esfuerzos en la conducción de estudios multicéntricos nacionales que respondan estas inquietudes en la población chilena.

JARPA, C.; PINEDA, V.; MANTEROLA, C. & GRUPO MINCIR. Thickness of carotid intima-media as a predictor of cardiovascular events. Systematic review of the literature. *Int. J. Morphol.*, 31(1):293-300, 2013.

SUMMARY: Atherosclerosis is a chronic and evolutionary disease that affects all the arteries of the body. There are many risk factors (RF) related, but a third of cardiovascular events (CVE) are not attributable to traditional RF. There is evidence that the measurement of intima-media diameter allows evaluation at early stages of the disease and carotid artery is a suitable location for it (CIMD). The aim of this study is to determine whether the available evidence supports the CIMD as a factor associated with the development of CVE or death in asymptomatic adults in the general population. Systematic review. We analyzed studies primary studies published from 2006 to date, without restriction of language or design, to include adult population with no history of CVE and in those that CIMD was measurement by ultrasound. MEDLINE, SciELO and LILACS databases were consulted. MeSH terms and free words were used. Selected studies were analyzed using MINCIR methodological quality (MQ) scores of therapy and prognosis. The following variables were considered: age, gender, race, history of diabetes, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity and MQ of primary studies. Results: 9 primary studies were analyzed, including 24,016 patients, 54.3% of whom are female. The RF more frequently reported and associated with CVE were smoking (54%) followed by hypertension and diabetes. Ultrasonographic measurements allowed us to verify a wide variety of techniques used, indicating a large heterogeneity and therefore not possible to compare the results. The available evidence to determine the association between CIMD and CVE is insufficient. Studies with better level evidence and MQ are needed to clarify the uncertain.

KEY WORDS: "Atherosclerosis"[Mesh]; "Risk Factors"[Mesh]; "Meta-Analysis" [Publication Type].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akosah, K.; McHugh, V.; Barnhart, S. H.; Mathiason, M.; Schaper, A. & Perlock, P. Pilot results of the Early Detection by Ultrasound of Carotid Artery Intima-Media Thickness Evaluation (EDUCATE) Study. *Am. J. Hypertens*, 20:1183-8, 2007.
- Baldassare, D.; Amato, M.; Pustina, L.; Castelnovo, S.; Sanvito, S.; Gerosa, L. *et al.* Measurement of carotid artery intima-media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events. *Atherosclerosis*, 191:403-8, 2007.
- Bots, M. L.; Hoes, A. W.; Koudstaal, P. J.; Hofman, A. & Grobbee, D. E. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation*, 96:1432-37, 1997.
- Chien, K. L.; Su, T. C.; Jeng, J. S.; Hsu, H. C.; Chang, W. T.; Chen, M. F. *et al.* Carotid Artery Intima-Media Thickness, Carotid Plaque and Coronary Heart Disease and Stroke in Chinese. *PLoS ONE*, 3:e3435, 2008.
- Cizek, S.; Bedri, S. H.; Silva, N.; Lee, H. & Stone, J. Risk factor for atherosclerosis and the development of preatherosclerotic intimal hiperplasia. *Cardiovasc. Pathol.*, 16:344-50, 2007.
- Devine, P.; Carlson, D. & Taylor, A. Clinical value of carotid intima-media thickness testing. *J. Nucl. Cardiol.*, 13:710-8, 2006.
- Eigenbrodt, M. L.; Sukhija, R.; Rose, K. M.; Tracy, R. E.; Couper, D. J.; Evans, G. W. *et al.* Common carotid artery Wall thickness and external diameter as predictor of prevalent and incident cardiac events in a large population study. *Cardiovascular Ultrasound*, 5:11, 2007.
- Gerber, T. & Taylor, A. Carotid intima-media thickness: Can it close the "detection gap" for cardiovascular risk?. *Mayo Clin Proc.*, 84:218-20, 2009.
- Hirano, M.; Nakamura, T.; Kitta, Y.; Sano, K.; Kodama, Y.; Kobayashi, T. *et al.* Assessment of carotid plaque echolucency in addition to plaque size increases the predictive value of carotid ultrasound for coronary events in patients with coronary artery disease and mild carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 211:451-5, 2010.
- Iglesias del Sol, A.; Bots, M. L.; Grobbee, D. E. Hofman, A. & Witteman, J. C. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study. *Eur. Heart J.*, 23:934-40, 2002.
- Kablak-Ziembicka, A.; Prezewlocki, T.; Tracz, W.; Pieniazek, P.; Musialek, P.; Stpa, I. *et al.* Diagnostic value of carotid intima-media thickness in indicating multi-level atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 193:395-400, 2007.
- Krause, N.; Brand, R. J.; Kauhanen, J.; Kaplan, G. A.; Syme, S. L.; Wong, C. C. & Salonen, J. T. Work time and 11-year progression of carotid atherosclerosis in middle-aged Finnish men. *Prev. Chronic. Dis.*, 6:A13, 2009.
- Johnsen, H.; Mathiesen, E.; Joakimsen, O.; Stensland, E.; Wilsgaard, T.; Lochen M. L. *et al.* Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men. A 6 year follow-up study of 6226 persons: The Tromso Study. *Stroke*, 38:2873-80, 2007.
- Lorenz, M.; Markus, H.; Bots, M.; Rosvall, M. & Sitzer, M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*, 115:459-67, 2007.
- Manterola, C.; Pineda, V.; Vial, M. & Losada, H. Revisión Sistemática de la Literatura. Propuesta metodológica para su realización. *Rev. Chil. Cir.*, 55:210-4, 2003.
- Manterola, C.; Vial, M.; Pineda, V. & Sanhueza, A. Systematic Review of Literature with Different Types of Designs. *Int. J. Morphol.*, 27:1179-86, 2009.
- Nambi, V.; Chambless, L. I.; Folsom, A.; He, M.; Hu, Y.; Mosley, T. *et al.* Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 55:600-7, 2010.
- Novo, S.; Carità, P.; Corrado, E.; Muratori, I.; Pernice, C.; Tantiello, R. & Novo, G. Preclinical carotid atherosclerosis enhances the global cardiovascular risk and increases the rate of cerebro- and cardiovascular events in a five-year follow-up. *Atherosclerosis*, 211:287-90, 2010.
- Persson, J.; Formgren, J.; Israelsson, B. & Berglund, G. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis. Direct and indirect validation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 14:261-4, 1994.
- Price, J.; Tzoulakia, I.; Leeb, A. & Fowkesa, G. Ankle brachial index and intima media thickness predict cardiovascular events similarly and increased prediction when combined. *J. Clin. Epidemiol.*, 60:1067-75, 2007.
- Ross, R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 340:115-26, 1999.
- Sharma, K., Blaha, M., Blumenthal, R., Musunuru, K. Clinical and research applications of carotid intima-media thickness. *Am. J. Cardiol.*, 103:1316-20, 2009.
- Stein, J. H.; Korcarz, C. E.; Hurst, R. T.; Lonn, E.; Kendall, C. B.; Mohler, E. R. *et al.* Use of carotid ultrasound to identify

subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 21:93-111, 2008.

Takase, B.; Matsushima, Y.; Uehata, A.; Ishira, M. & Kurita, A. Endothelial dysfunction carotid artery plaque burden, and conventional exercise-induced myocardial ischemia as predictors of coronary artery disease prognosis. *Cardiovascular Ultrasound*, 6:61, 2008.

Touboul, P. J.; Hennerici, M. G.; Meairs, S.; Adams, H.; Amarenco, P.; Bornstein, N.; *et al.* Mannheim Carotid Intima-media Thickness Consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc. Dis.*, 23:75-80, 2007.

Zavando, D. & Manterola, C. Grupo MINCIR. Validación inicial de una escala de medición de calidad metodológica para estudios de pronóstico. *Rev. Med. Chile*, 2013 (en prensa).

Dirección para correspondencia:
Dr. Carlos Manterola
Departamento de Cirugía y Traumatología
Universidad de La Frontera
Casilla 54-D
Temuco
CHILE

Teléfono:56-45-325760
Fax: 56-45-325761

E-mail: carlosmanterola@ufrontera.cl

Recibido : 13-11-2012
Aceptado: 16-12-2012