

# Utilidad de la presencia y el tipo de placa carotídea en la predicción de eventos cardiovasculares en pacientes de riesgo alto

## Usefulness of the Presence and Type of Carotid Plaque to Predict Cardiovascular Events in High-Risk Patients

CARLOS A. INGINO<sup>MTSAC</sup>, MARTA L. KURA, ROGELIO A. MACHADO<sup>MTSAC</sup>, JUAN M. PULIDO, M. MARCELA ARCHER, ALEJANDRO CHERRO<sup>MTSAC</sup>, JOSÉ F. VILA, GASTÓN A. RODRÍGUEZ GRANILLO, PEDRO LYLYK

Recibido: 01/03/2010

Aceptado: 12/11/2010

### Dirección para separatas:

Dr. Carlos A. Ingino  
Libertador 6647  
(1428) Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Tel. (011) 4014-7000  
e-mail: cingino@lylyk.com.ar

## RESUMEN

### Introducción

La aterosclerosis carotídea es una alteración temprana de la aterosclerosis subclínica que puede determinarse en forma rápida, económica, repetible y no invasiva. Su correlación anatómica y su asociación con los factores de riesgo y diferentes manifestaciones de aterosclerosis avanzada se han demostrado claramente. En la actualidad, la aterosclerosis carotídea se utiliza con frecuencia creciente para caracterizar al paciente con factores de riesgo y para evaluar resultados terapéuticos mediante la determinación del grosor íntima-media carotídeo y de la presencia y el tipo de placas bulbares, ya que se ha demostrado su valor predictivo independiente para eventos isquémicos tanto coronarios como cerebrovasculares.

### Objetivos

Determinar si la presencia y el tipo de placa carotídea (PC) agregan información para predecir futuros eventos cardiovasculares en pacientes de riesgo alto.

### Material y métodos

Se estudiaron 502 pacientes de riesgo alto (múltiples factores de riesgo o antecedente de evento vascular) mediante la determinación del grosor íntima-media máximo (GIMmáx), la presencia (elevación localizada) y el tipo de PC según apariencia ecográfica (fibrocálcica o fibrolipídica), la reactividad humeral dependiente del endotelio (RDE, valor basal arteria humeral vs. a los 5 min de isquemia braquial). Se consideró anormalidad la presencia y el tipo de PC, el GIMmáx > 1,1 mm y la RDE < 5%. Los puntos finales incluyeron la ocurrencia de eventos vasculares o de muerte. Los marcadores de enfermedad vascular se analizaron junto con factores de riesgo (FR) clásicos (edad, diabetes, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo y componentes del síndrome metabólico) por el método de riesgos proporcionales de Cox y curvas de Kaplan-Meier.

### Resultados

Edad media 65,5 ± 8,8 años, 354 hombres, 43 eventos durante un seguimiento promedio de 21 meses. Fueron predictores de eventos la PC (RR 5,6; p < 0,001), la dislipidemia (RR 5,5; p < 0,005), el GIMmáx (RR 3,2; p < 0,005), la edad > 65 años (RR 2,7; p < 0,003), la hipertensión sistólica (RR 2,5; p < 0,025), el C-HDL < 50 mg/dl (RR 2,4; p < 0,01), el síndrome metabólico (RR 2,2; p < 0,02), la trigliceridemia > 130 mg/dl (RR 2,1; p < 0,02). Ajustado por los FR, el predictor más potente resultó la PC (RR 3,13; p < 0,05). Los individuos sin PC presentaron un 2,3% de eventos, con PC fibrolipídica un 8,8% y con PC fibrocálcica un 13,4% (p < 0,001).

### Conclusiones

Marcadores de enfermedad vascular temprana, como la presencia y el tipo de PC y el GIMmáx, agregan información pronóstica independiente a los FR. La RDE no agregó información en este grupo. Una metodología simplificada de estudio no invasivo como la empleada puede ser de utilidad clínica en la evaluación del riesgo de eventos vasculares.

REV ARGENT CARDIOL 2011;79:139-147.

## Palabras clave >

Endotelio - Aterosclerosis - Factores de riesgo - Pronóstico

**Abreviaturas >**

<b>AIT</b>	Ataque isquémico transitorio	<b>IAM</b>	Infarto agudo de miocardio
<b>C-HDL</b>	Colesterol de lipoproteínas de alta densidad	<b>PC</b>	Placa carotídea
<b>C-LDL</b>	Colesterol de lipoproteínas de baja densidad	<b>RDE</b>	Reactividad humeral dependiente del endotelio
<b>DLP</b>	Dislipidemia	<b>SDT</b>	Sedentarismo
<b>DM</b>	Diabetes mellitus	<b>SM</b>	Síndrome metabólico
<b>FR</b>	Factor de riesgo	<b>TBQ</b>	Tabaquismo
<b>GIM</b>	Grosor íntima-media carotídeo	<b>TG</b>	Trigliceridemia
<b>GIMmáx</b>	Grosor íntima-media carotídeo máximo		

**INTRODUCCIÓN**

La aterosclerosis carotídea es una alteración temprana de la aterosclerosis subclínica que puede determinarse en forma rápida, económica, repetible y no invasiva mediante ultrasonografía Doppler en modo B de las arterias carótidas extracraneanas. Su correlación anatómica (1) y su asociación con los factores de riesgo (2-13) y diferentes manifestaciones de aterosclerosis avanzada (2-5, 7, 10, 12, 13) se han demostrado claramente. En la actualidad, la aterosclerosis carotídea se utiliza con frecuencia creciente para caracterizar al paciente con factores de riesgo (FR) y para evaluar resultados terapéuticos mediante la determinación del grosor íntima-media carotídeo (GIM) y la presencia y el tipo de placas bulbares, ya que se ha demostrado su valor predictivo independiente para eventos isquémicos tanto coronarios como cerebrovasculares. (2-13)

Por su parte, el endotelio es un regulador clave en la homeostasis vascular que puede modificar el fenotipo vascular. (14) Su alteración funcional precede al desarrollo de los cambios ateroscleróticos y contribuye tanto a la progresión de la enfermedad como a la aparición del evento agudo. (15) Se emplearon diferentes métodos, inicialmente invasivos, para evaluar aspectos de su funcionalidad y conocer tempranamente el riesgo de desarrollo de eventos de la enfermedad vascular. (16-18) Como esta disfunción endotelial es una alteración sistémica, Celermeyer (19) desarrolló una metodología basada en ultrasonografía no invasiva de la arteria humeral mediante la producción de isquemia transitoria del antebrazo. Esta isquemia provoca, luego de la liberación de la circulación humeral, una hiperemia reactiva con incremento de la fricción por rozamiento y, en condiciones normales, libera óxido nítrico endotelial y genera vasodilatación humeral.

El propósito central de esta investigación fue conocer el valor predictivo para evento vascular de la determinación del GIM máximo (GIMmáx), de la presencia y el tipo de placa carotídea (PC) y de la reactividad humeral dependiente del endotelio (RDE) en pacientes de riesgo alto de enfermedad vascular.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Entre agosto de 2003 y agosto de 2008 se incluyeron en forma consecutiva 502 pacientes cuyos datos se obtuvieron de registros clínicos de pacientes de riesgo alto derivados para estudio vascular (ultrasonido de vasos del cuello y estudio no invasivo de reactividad endotelial), según un diseño de cohorte

retrospectivo. Se estudiaron los sujetos con antecedente de evento cardiovascular o con más de dos FR (hipertensión, dislipidemia, diabetes y/o tabaquismo) y que aceptaron el empleo de sus datos médicos para la realización del estudio. El protocolo de investigación fue presentado y aprobado por el Comité de Ética de las instituciones.

La aparición de eventos en el seguimiento se constató en consulta médica (68%) o según un interrogatorio telefónico preespecificado (32%), en ambos casos sin conocimiento de los resultados de los estudios no invasivos relacionados con la presente investigación.

En todos los pacientes se estudiaron: GIMmáx, presencia y caracterización de PC y RDE según protocolo previo. (13)

**Medición del grosor íntima-media carotídeo**

Los estudios se realizaron con un eco-tomógrafo Philips HD11XP y un transductor lineal de 12 MHz. Se midió el GIM en la pared posterior de ambas arterias carótidas comunes, hasta 2 cm próximas al bulbo en forma semiautomática (Figura 1) con un *software* diseñado especialmente para su determinación (método M'Ath Std®). El *software* generó la medición del GIM entre 100 y 200 puntos (10-20 mm) y se evaluó un segmento siempre superior a los 10 mm de extensión; se consideró válida la determinación que superase el 70% de las mediciones (QI 0,90 en el cuadro automático de la Figura 1 A). Se tabularon los valores promedio y máximo de la medición del GIM en cada carótida; el límite superior del GIMmáx, que se estableció en 1,1 mm según un estudio previo de nuestro grupo, se empleó para la presente investigación. (13)

**Arterias carótidas primitivas, bulbos y carótidas internas**

En todos los pacientes y en forma bilateral se evaluaron en modo B las arterias carótidas primitivas e internas extracraneanas y los bulbos carotídeos para detectar la presencia de PC. Se consideró placa a toda irregularidad segmentaria y saliente en forma notoria de la superficie lineal de la miointima de la estructura vascular (Figura 1 B y C). El tipo de placa se caracterizó como:

- Placa fibrolipídica:** por predominio de baja ecogenicidad, similar a la de la sangre y/o partes blandas (Figura 1 B).
- Placa fibrocálcica:** por predominio de alta ecogenicidad, similar a la ósea (Figura 1 C).

**Prueba de reactividad humeral dependiente del endotelio**

La RDE se determinó en todos los pacientes luego de un instructivo especial explicativo de las características de la prueba, con ingesta de la medicación habitual y ayuno de 4 horas, en decúbito dorsal, tras un período de reposo mínimo de 5 minutos, en ambiente climatizado a 24-25 °C y según protocolo ya publicado. (13)

El paciente permaneció en decúbito dorsal con el miembro superior derecho separado del cuerpo y apoyado sobre

la camilla en una postura relajada y cómoda. Se localizó la arteria humeral 2-4 cm por encima del pliegue cubital en un plano longitudinal con un programa optimizado de ganancia y profundidad. En condiciones basales y durante la diástole se midieron el diámetro arterial, las velocidades medias y los volúmenes de flujo. Luego se insufló un manómetro en el

antebrazo a 240 mm Hg durante 5 minutos y al minuto de la liberación se repitieron las mediciones para la comparación final. Se determinó el porcentaje de variación humeral (RDE).

### Definiciones clínicas

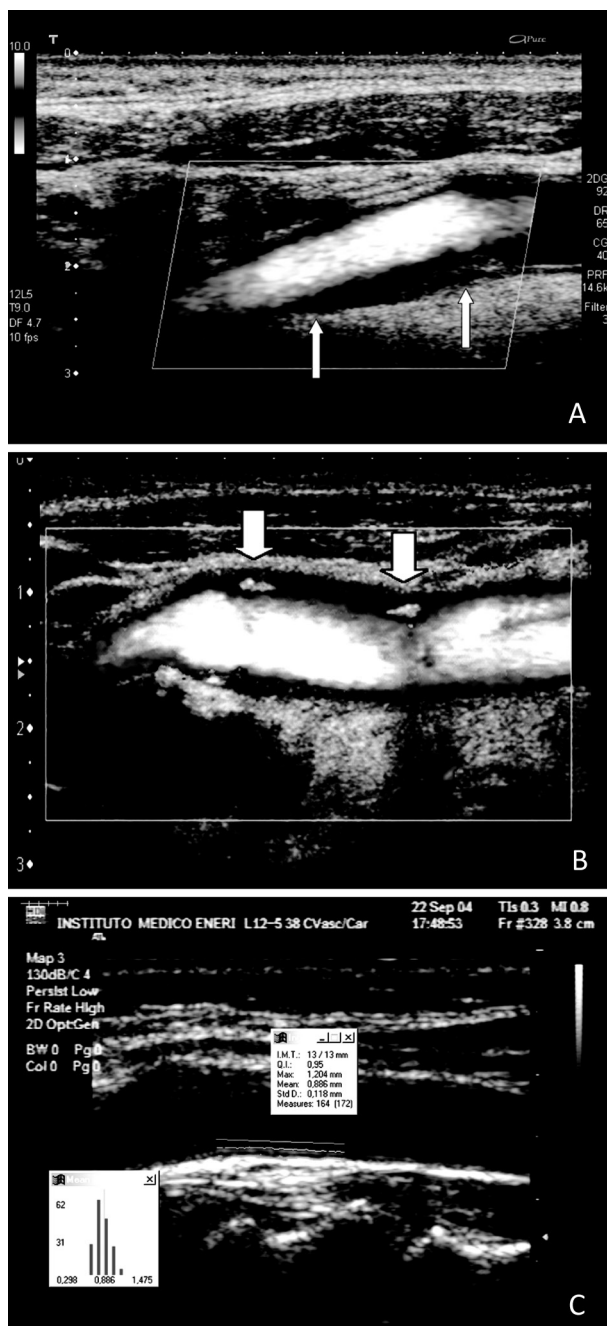
1. **Hipertensión arterial (HTA):** tensión arterial promedio después de 5 min de reposo de dos determinaciones igual o superior a 140 mm Hg (sistólica) o 90 mm Hg (diastólica) o prescripción de medicación antihipertensiva.
2. **Tabaquismo (TBQ):** consumo regular de más de 10 cigarrillos diarios en los últimos 12 meses.
3. **Dislipidemia (DLP):** colesterol total > 200 mg/dl; o triglicéridemia > 150 mg/dl; o colesterol HDL < 50 mg/dl en la mujer o < 40 mg/dl en el hombre; o indicación de medicación hipolipemiente.
4. **Diabetes (DM):** glucemia de ayunas > 125 mg/dl comprobada por lo menos en dos oportunidades, o hallazgo casual > 200 mg/dl, o indicación de medicación hipoglucemiante.
5. **Síndrome metabólico (SM):** definido según criterios del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III modificado (20) por la presencia de tres o más de los siguientes: circunferencia abdominal (hombre  $\geq 102$  cm y mujer  $\geq 88$  cm), presión arterial sistólica  $\geq 130$  mm Hg o diastólica  $\geq 85$  mm Hg o tratamiento por HTA, glucemia en ayunas  $\geq 100$  mg/dl o tratamiento hipoglucemiante, triglicéridemia  $\geq 150$  mg/dl o tratamiento farmacológico, colesterol HDL < 40 mg/dl en el hombre o < 50 mg/dl en la mujer.
6. **Antecedente de enfermedad vascular:** internación por infarto de miocardio (IAM) o *stroke*, secuela de IAM o *stroke*, antecedente de cirugía de revascularización miocárdica o angioplastia coronaria, angina de pecho con isquemia demostrada o ataque isquémico transitorio (AIT) comprobado, claudicación intermitente de miembros inferiores o aneurisma de la aorta abdominal, demostración por Doppler de enfermedad arterial significativa de los miembros inferiores.
7. **Evento vascular durante el seguimiento:** aparición de angina de pecho con isquemia demostrada, AIT, claudicación intermitente, infarto de miocardio o *stroke*, muerte atribuible a evento vascular.
8. **Sedentarismo (SDT):** actividad física regular < 60 min/semana en sujeto sin actividad laboral, o < 45 min/semana en sujeto activo.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron como valores absolutos, proporciones y/o porcentajes, mientras que las continuas se expresaron como medias y desviaciones estándar, después de analizar su distribución con pruebas de bondad de ajuste (K-S). La comparación entre variables discretas se efectuó mediante la prueba de chi cuadrado y entre variables continuas con la prueba de la *t* de Student considerando distribución normal e igualdad de varianzas.

La aparición de eventos en los distintos grupos de riesgo (sin placa carotídea, con placa fibrolipídica y placa fibrocálcica, y entre grupos con distintos factores de riesgo) se estudió mediante el método de Kaplan-Meier y las curvas de supervivencia resultantes se compararon mediante el *log-rank test*. El análisis multivariado se llevó a cabo con el método de Cox de riesgos proporcionales. Los riesgos se expresaron como riesgo relativo (RR).

El aparente incremento de eventos entre normalidad y tipos de placa se corroboró mediante chi cuadrado para tendencia. (21) Para efectuar el análisis se empleó el *software* SPSS 13.0. El nivel de significación estadística se estableció en  $p = 0,05$  para pruebas de dos colas.



**Fig. 1.** A. Placa fibrolipídica (flechas) en arteria carótida interna derecha postbulbar con imagen de power-Doppler; B. Dos placas fibrocálcicas (flechas) en arteria carótida común izquierda con imagen de power-Doppler; C. Medición semiautomática del Grosor intima-medio carotídeo mediante el software M' Ath Std™: extensión de medición 13 mm (163 mediciones sobre 172); GIM máximo 1.204 mm, promedio 0.886 mm, desvío estándar 0.118 mm.

## RESULTADOS

Se incluyeron 502 pacientes ( $65,5 \pm 8,8$  años, 352 hombres) con antecedentes de eventos vasculares previos o más de dos FR. Las características de la población estudiada se detallan en la Tabla 1. Los datos obtenidos en el examen por eco-Doppler se muestran en la Tabla 2.

Se registraron 43 eventos durante un seguimiento promedio de 21 meses (rango 2 a 60). El análisis univariado de los estimadores del riesgo cardiovascular se muestra en la Tabla 3. Los predictores más fuertes de eventos fueron: PC (RR 5,6,  $p < 0,001$ ), DLP (RR 5,5,  $p < 0,005$ ), GIM (RR 3,2,  $p < 0,002$ ), edad  $> 65$  años (RR 2,7,  $p < 0,003$ ), C-HDL  $< 50$  mg/dl (RR 2,4,  $p < 0,007$ ), HTA sistólica (RR 2,5,  $p < 0,025$ ), SM (RR 2,2,

$p < 0,01$ ), TG  $> 130$  mg/dl (RR 2,1,  $p < 0,015$ ). Por su parte, la DM y la RDE no resultaron predictoras de eventos en este grupo de pacientes.

Al agregar los distintos predictores en el modelo de Cox, se observó que la PC y el GIM, por una parte, y la DLP, el C-HDL bajo y la TG elevada, por la otra, sumaban información y resultaban así predictores independientes de eventos (Tabla 3). Esta independencia se mantuvo después de la corrección para la edad, que también resultó un predictor independiente. Los coeficientes y el RR de la regresión de Cox para los conjuntos de variables más eficaces se exponen en la Tabla 3 A, de lo que se desprende que quien presenta PC, DLP y edad  $> 65$  años tiene un  $RR = 3,45 \times 3,87 \times 2,05 = 27,4$ , o sea, 27 veces mayor que alguien sin ninguno de los tres factores (Tabla 3 B). De modo interesante, el GIM pierde su significación cuando la variable PC está en el modelo y algo análogo ocurre con las variables C-HDL y TG en presencia de DLP, caso en el que las primeras pierden su significación estadística.

Asimismo, en la Figura 2 pueden observarse las curvas de supervivencia libre de eventos de Kaplan-Meier en relación con la presencia de PC y DLP, según presentaran uno, dos o ninguno de dichos factores.

En cuanto al tipo de PC, la proporción de eventos fue en aumento según los pacientes presentaran ausencia de PC ( $n = 171$ ), PC fibrolipídica ( $n = 114$ ) o PC fibrocálcica ( $n = 217$ ), con una incidencia del 2,3%, 8,8% y 13,4%, respectivamente ( $p < 0,001$ , chi cuadrado para tendencia). Esta tendencia también puede verse en las curvas de supervivencia para cada clase de individuos (Figura 3).

## DISCUSIÓN

Nuestra investigación, que incluyó 502 pacientes con riesgo cardiovascular alto, corresponde a un estudio de cohorte basado en datos retrospectivos. Mostró que la presencia de PC resultó un predictor independiente para eventos vasculares y que esos eventos se asociaron principalmente con la PC fibrocálcica.

**Tabla 1.** Características de la población estudiada

Dato	Valor	DE
Edad, años	65,5	8,8
Hombres, %	70,5	
IMC	27,5	4
Abdomen, %	43,2	
Sedentarismo, %	72	
Tabaquismo, %	12	
Dislipidemia, %	72,3	
Diabetes, %	17,3	
Hipertensión arterial, %	73,5	
Evento previo, %	35,9	
Síndrome metabólico, %	36,7	
Glucemia, mg/dl	102,8	19,8
Colesterol total, mg/dl	214,8	34,3
Colesterol HDL, mg/dl	52,6	13,6
Colesterol LDL, mg/dl	132,3	31,3
Trigliceridemia, mg/dl	130,9	56,6
Tensión arterial diastólica, mm Hg	83,6	7,8
Tensión arterial sistólica, mm Hg	145,1	13,2

**Abdomen:** Indica perímetro abdominal superior al límite.

**Tabla 2.** Eventos durante el seguimiento

Eventos	n (%)
IAM - Angor con isquemia - Revascularización miocárdica	17 (39,5)
ACV - Ataque isquémico transitorio - Stenting carotídeo - Stenting vertebral	18 (41,9)
Arteriopatía periférica - Aneurisma de la aorta abdominal	6 (13,9)
Muerte de origen vascular	2 (4,7)
Total	43 (100)

**Tabla 3.** Resultados del examen eco-Doppler de la población estudiada

Dato	Valor	DE
GIM promedio derecho, mm	0,87	0,21
GIM promedio izquierdo, mm	1,01	0,23
GIMmáx derecho, mm	0,93	0,23
GIMmáx izquierdo, mm	1,17	0,25
Placa, %	65,9	
Placa fibrocálcica, %	64,7	
Placa fibrolipídica, %	44,2	
Arteria humeral basal, mm	4,81	0,74
Arteria humeral posisquemia, mm	4,96	0,76

**GIMmáx:** Grosor íntima-media carotídeo máximo. **Posisquemia:** Al minuto de isquemia antebrachial de 5 minutos.

**Tabla 3.A.** Regresión de Cox para cada una de las variables predictoras separadamente.

Variable	Coficiente	EE	z	p	RR
Placa	1,72544	0,52712	3,27	0,001	5,62 (2,00-15,78)
GIM	1,16501	0,37437	3,11	0,002	3,21 (1,54-6,68)
Edad > 65 años	0,99671	0,33729	2,96	0,003	2,71 (1,40-5,25)
DLP	1,71151	0,59782	2,86	0,005	5,54 (1,72-17,87)
C-HDL < 50 mg/dl	0,88572	0,32794	2,70	0,007	2,42 (1,284,61)
TG > 130 mg/dl	0,76279	0,31380	2,43	0,015	2,14 (1,16-3,97)
HTA sistólica	0,92409	0,41218	2,24	0,025	2,52 (1,12-5,65)
SM	0,77862	0,30739	2,53	0,010	2,18 (1,19-3,98)

**Tabla 3.B.** Regresión de Cox para los conjuntos de variables predictoras más eficaces

1. Variable	Coficiente	EE	z	p	RR
Placa	1,23840	0,54378	2,28	0,023	3,45 (1,19-10,00)
DLP	1,35225	0,60524	2,23	0,026	3,87 (1,18-12,66)
Edad > 65 años	0,71797	0,34004	2,11	0,035	2,05 (1,05-3,99)

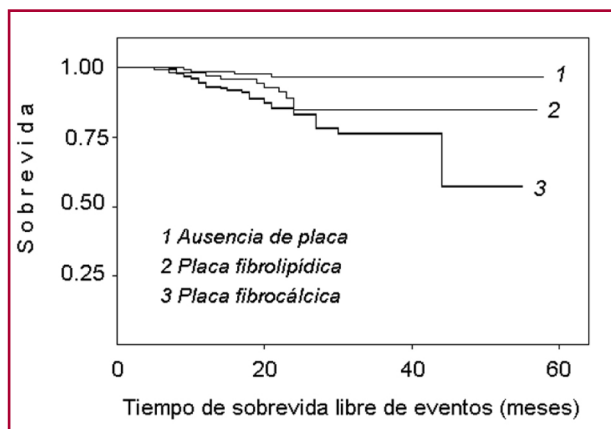
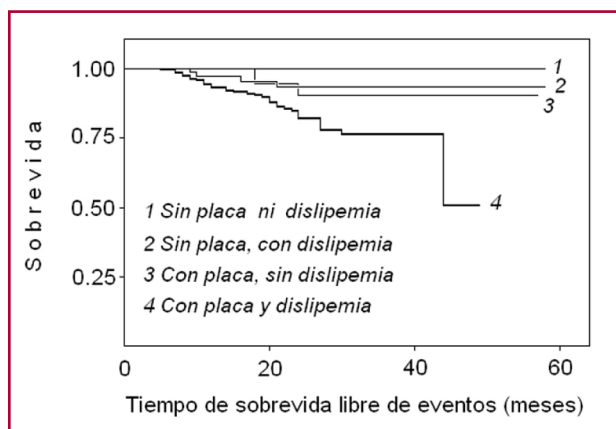
  

2. Variable	Coficiente	EE	z	p	RR
Placa	1,38745	0,53606	2,59	0,01	4,00 (1,40-11,45)
C-HDL < 50 mg/dl	0,88086	0,33572	2,62	0,01	2,41 (1,25-4,66)
Edad > 65 años	0,89727	0,34259	2,62	0,01	2,45 (1,25-4,80)

3. Variable	Coficiente	EE	z	p	RR
GIM	1,02514	0,37672	2,72	0,01	2,79 (1,33-5,83)
DLP	1,60133	0,59800	2,68	0,01	4,96 (1,54-16,01)
Edad > 65 años	0,84648	0,33701	2,51	0,01	2,33 (1,20-4,51)

**EE.** Error estándar. **RR:** Riesgo relativo; entre paréntesis, límites de confianza del 95% para el RR. **GIM:** Grosor íntima-media. **DLP:** Dislipidemia. **C-HDL:** Colesterol de lipoproteínas de alta densidad. **TG:** Trigliceridemia. **HTA:** Hipertensión arterial. **SM:** Síndrome metabólico.



Al analizar en conjunto las variables ecográficas y clínico-humorales mediante el procedimiento multivariado de Cox se comprobó que, por una parte, ambos tipos contribuyen con información pronóstica

independiente, mientras que, por la otra, la inclusión simultánea en el modelo de variables del mismo tipo tiene como consecuencia la pérdida de significación de algunas de ellas. Por ejemplo, la inclusión de placa

y GIM dio por resultado la pérdida de significación estadística de este último, lo que sugiere que su información ya está aportada por la primera. Algo análogo ocurrió con la inclusión de DLP junto con alguno de sus componentes, caso en el que prevaleció la primera. De esta manera, si bien cuando las variables son de la misma naturaleza tienden a cancelarse entre sí al compartir información, observamos que variables de distinto tipo, como las ecográficas y las humorales, suman información pronóstica. Por último, la edad conservó su significación estadística como predictor tanto en presencia de las variables anatómicas como de las humorales, y demuestra así que agrega información pronóstica independiente. De esta manera, los conjuntos de predictores de eventos incluyeron uno de cada tipo de marcadores y la edad; los conjuntos más fuertes fueron *placa-DLP-edad* y *placa-C-HDL-edad*.

Es conveniente tener en cuenta que al ser los riesgos relativos multiplicativos, (22) el riesgo global para cada individuo puede estimarse mediante el producto de los RR correspondientes a cada variable que se halle alterada y así, como se vio en Resultados, puede deducirse que *el RR para un sujeto con placa-DLP-edad >65 años será 27 veces mayor* que para otro sin dichos factores. Esto significa que tendrá una tasa de riesgo considerablemente más alta que la que correspondería a cada variable por separado.

Estos resultados son concordantes con los datos de la bibliografía. Las arterias carótidas y coronarias son los lugares más comunes de compromiso aterosclerótico y comparten aspectos epidemiológicos. (23, 24) En las arterias carótidas inicialmente existe una proliferación de células musculares lisas que aumentan el GIM; luego migran macrófagos a la íntima, se forman células espumosas y se conforman las placas, inicialmente fibrolipídicas, pero que luego se calcifican. (25) En coincidencia con esta evolución de la enfermedad carotídea aterosclerótica, Kanadasi y colaboradores (26) comprobaron que la presencia de PC fibrocálcica era mejor predictor de enfermedad coronaria que la PC fibrolipídica y que el aumento del GIM. Asimismo, Grotta y colaboradores mostraron una fuerte correlación entre la extensión y gravedad de la enfermedad coronaria y la progresión de la aterosclerosis carotídea. (27)

En cuanto al GIM, su incremento es una manifestación más precoz de aterosclerosis. Representa un cambio adaptativo a la tensión parietal y a la fricción por rozamiento y también se asocia con un riesgo mayor de eventos vasculares coronarios y cerebrales. (2-12)

Es probable que ambos procesos ateroscleróticos, aumento del GIM y PC, correspondan a mecanismos diferentes, además de a estadios distintos de la enfermedad. El GIM se asocia inicialmente con una respuesta hipertrófica hipertensiva de la media, quizás con origen genético, (28, 29) mientras que la formación de la PC representa un estado aterosclerótico posterior, relacionado con inflamación, oxidación y disfunción endotelial, además de proliferación y migración de células musculares. (30)

En cuanto a los FR, varios datos de la bibliografía merecen un análisis. Khot y colaboradores (31) comunicaron que alrededor del 62% de los enfermos coronarios presentaron entre 0 y 1 de los FR clásicos (HTA, TBQ, hipercolesterolemia y DM); el 19% no presentó FR y el 43% sólo 1 FR. Por lo tanto, los puntajes de riesgo, como el de Framingham por ejemplo, pueden identificar de riesgo bajo en forma incorrecta a pacientes que luego desarrollarán enfermedad coronaria. Las guías para el tratamiento del colesterol (ATP III) reconocen este hecho al mencionar que los FR mayores pueden explicar sólo una parte de la variabilidad del riesgo de la enfermedad coronaria de la población de los Estados Unidos. (32)

En cuanto a la población testigo no portadora de la enfermedad, los FR mayores también se presentan en una proporción elevada. El análisis de Greenland y colaboradores (incluyó tres cohortes prospectivas: Heart Association Detection Project in Industry, 35.642 empleados; 347.978 pacientes del MRFIT; 3.295 hombres y mujeres del Framingham Heart Study; seguimiento global entre 21 y 30 años) mostró una prevalencia muy alta, superior al 90%, de por lo menos 1 FR mayor en IAM fatal y no fatal, y los autores confirmaron que "el IAM rara vez ocurre en ausencia de un FR mayor". Sin embargo, en los controles, dicha prevalencia rondó el 70%. (33) Algo semejante puede observarse con los resultados del estudio INTERHEART. (34) Nueve FR (TBQ, razón ApoB/ApoA1, HTA, DM, obesidad abdominal, factores psicosociales, dieta pobre en vegetales y frutas, consumo de alcohol y SDT) explican el incremento de riesgo en el 90% de los hombres y en el 93% de las mujeres. No obstante, la prevalencia de cada FR en las poblaciones con infarto y sin éste indicó baja sensibilidad y especificidad de cada uno (TBQ 60% vs. 38%, ApoB/ApoA1 39% y 20%, HTA 39% vs. 22%, DM 18% vs. 8%, obesidad abdominal 46% vs. 36%, factores psicosociales 10% vs. 18%, dieta 32% vs. 42%, alcohol 24% vs. 24,4% y SDT 14% vs. 19%, respectivamente). Cómo diferenciar un grupo del otro antes del evento sigue siendo el gran desafío. En muchos de estos casos, el estudio de la presencia no invasiva de enfermedad vascular podría ayudar a la respuesta.

En la actualidad, el pilar fundamental para la prevención de la enfermedad coronaria es el tratamiento de la hipercolesterolemia, y aunque el nivel de colesterol es un marcador subrogante de la salud vascular, tiene un valor limitado en la predicción del evento coronario. Por ejemplo, en hombres con enfermedad coronaria precoz, sólo el 25% presentó colesterol LDL elevado, (35) y una observación semejante surge de un análisis retrospectivo de 222 adultos jóvenes (25% mujeres) con infarto de miocardio precoz, donde se encontró que los niveles de C-LDL y de C-HDL medios eran relativamente aceptables (126 mg/dl y 43 mg/dl, respectivamente). (36) De acuerdo con las guías NCEP, sólo el 25% de los pacientes masculinos y el 18% de las mujeres se habrían identificado de riesgo alto y calificado para el tratamiento farmacológico. Con técnicas invasivas en

una población semejante, Tuczu y colaboradores mostraron con ultrasonido intravascular que individuos jóvenes asintomáticos sin evidencias angiográficas de enfermedad coronaria tenían aterosclerosis coronaria significativa: 1 de cada 6 jóvenes adolescentes tenían grosor miointimal coronario aumentado y el 85% de los adultos mayores de 50 años padecían de enfermedad coronaria. (37) Y recientemente, en el 18% de los sujetos con placas coronarias detectadas por tomografía computarizada de múltiples detectores no se halló ningún FR tradicional. (38)

Por su parte, los puntajes construidos con los FR para predecir riesgo de evento cardiovascular, útiles a nivel poblacional, también han demostrado sensibilidad y especificidad individuales bajas, y la edad, un predictor de importancia, no resulta útil en el momento de decidir entre dos pacientes cuál tiene el riesgo mayor.

El estudio con técnicas no invasivas (eco-Doppler carotídeo y tomografía computarizada de tórax) de pacientes en riesgo fue propuesto recientemente por el Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. (39) La guía SHAPE propone para individuos asintomáticos en riesgo intermedio el chequeo no invasivo con eco-Doppler carotídeo (medición del GIM o presencia de PC) o tomografía de tórax para calcular el puntaje de calcio coronario. Aquellos con evidencia de aterosclerosis subclínica deberán ser tratados según un nuevo algoritmo propuesto.

La presente investigación sugiere que un grupo de individuos en riesgo de padecer un evento vascular puede ser beneficiado con un eco-Doppler de vasos del cuello, método económico, accesible y repetible. El estudio OSACA2 confirma nuestros hallazgos en una población semejante: pacientes de riesgo alto con tratamiento de FR, en los cuales el estudio vascular carotídeo resultó un predictor independiente de eventos vasculares en el seguimiento. (40)

No obstante, una revisión reciente del valor del GIM en la predicción del riesgo cardiovascular (41) concluyó que: 1) es un predictor independiente pero relativamente modesto de enfermedad coronaria, 2) resulta un predictor independiente de *stroke*, algo mejor que de enfermedad coronaria, a juzgar por los riesgos relativos respectivos, 3) agrega información mínima a los FR y 4) resulta inferior a la información predictiva que brinda la presencia de PC, ya que ésta representaría mejor a la enfermedad aterosclerótica que el GIM. (42)

### Limitaciones

En este estudio se evaluaron solamente pacientes de riesgo alto y por lo tanto sus resultados no deberían extrapolarse a poblaciones más generales. No se han incluido en la comparación puntajes de riesgo como el de Framingham, por ejemplo. Tampoco se ha comparado la información pronóstica que podrían aportar otros estudios no invasivos en pacientes semejantes.

### CONCLUSIONES

La presente investigación demostró que los marcadores anatómicos de enfermedad vascular pueden aportar información pronóstica para el seguimiento de ciertos pacientes en riesgo de padecer eventos vasculares. También se demostró que esa información se puede sumar a la aportada por los factores de riesgo clásicos.

### SUMMARY

#### Usefulness of the Presence and Type of Carotid Plaque to Predict Cardiovascular Events in High-Risk Patients

##### Background

Carotid atheromatosis is an early manifestation of subclinical atherosclerosis that can be determined in a rapid, economic, repeatable and non-invasive fashion. The anatomic correlation and its association with risk factors and different manifestations of advanced atherosclerosis have been clearly demonstrated. The determination of the intima-media thickness and the presence and type of plaques in the carotid bulb are used to assess carotid atheromatosis in patients with risk factors and to evaluate response to treatment, as this method has an independent predictive value for ischemic coronary and cerebrovascular ischemic events.

##### Objectives

To determine whether the presence and type of carotid plaques (CPs) add any information to predict future cardiovascular events in high-risk patients.

##### Material and Methods

A total of 502 high-risk patients (with multiple risk factors or history of vascular event) underwent ultrasound evaluation of maximum intima-media thickness (IMTmax), presence (localized protrusion of the vessel wall) and type of (fibrocalcific plaque or fibrolipid plaque) CP, flow mediated dilation of the brachial artery (FMD, brachial artery diameter recorded at baseline and after 5 minutes of brachial ischemia). The following variables were considered abnormal: presence and type of CP, IMTmax >1.1 and FMD <5%. Endpoints included vascular events or mortality. Markers of vascular disease and traditional risk factors (RFs) (age, diabetes, hypertension, dyslipemia, smoking habits and components of the metabolic syndrome) were analyzed together using Cox proportional-hazards regression model and Kaplan-Meier curves.

##### Results

Mean age was  $65.5 \pm 8.8$  years and 354 were men; 43 events occurred during an average follow-up of 21 months. The presence of CP (RR 5.6;  $p < 0.001$ ), dyslipemia (RR 5.5;  $p < 0.005$ ), IMTmax (RR 3.2;  $p < 0.005$ ), age > 65 years (RR 2.7;  $p < 0.003$ ), systolic hypertension (RR 2.5;  $p < 0.025$ ), HDL-C <50 mg/dl (RR 2.4;  $p < 0.01$ ), metabolic syndrome (RR 2.2;  $p < 0.02$ ), and triglyceride levels >130 mg/dl (RR 2.1;  $p < 0.02$ ) were predictors of events. After adjusting for RFs, CP was the most powerful predictor (RR 3.13;  $p < 0.05$ ). The incidence of events was 2.3% in the absence of CP, 8.8% with fibrolipid plaque, and 13.4% with fibrocalcific plaque  $p < 0.001$ .

##### Conclusions

The presence and type of CP and IMTmax are markers of early vascular disease providing prognostic information independent of RFs. FMD did not provide additional information in

this group. This simple, non-invasive method may be clinically useful in the evaluation of the risk of vascular events.

**Key words** > Endothelium - Atherosclerosis - Risk Factors - Prognosis

## BIBLIOGRAFÍA

- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406.
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87:II56-65.
- Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-7.
- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
- Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000;151:478-87.
- Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2002;23:934-40.
- Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003;34:2367-72.
- Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 2004;35:2788-94.
- Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engström G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med* 2005;257:430-7.
- Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engström G, Hedblad B. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. *Atherosclerosis* 2005;179:325-31.
- Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006;37:87-92.
- Chaoui D, Faussat AM, Majdak P, Tang R, Perrot JY, Pasco S, et al. JC-1, a sensitive probe for a simultaneous detection of P-glycoprotein activity and apoptosis in leukemic cells. *Cytometry B Clin Cytom* 2006;70:189-96.
- Vita JA, Keaney JF. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002;106:640-2.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
- Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S, et al; Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005;23:7-17.
- Cox DA, Vita JA, Treasure CB, Fish RD, Alexander RW, Ganz P, et al. Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans. *Circulation* 1989;80:458-65.
- Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- Bland M. *An Introduction to Medical Statistics*. 3<sup>rd</sup> ed. USA: Oxford Medical Publications; 2000.
- Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Clinical Research*. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford, England: Blackwell Science Ltd; 1994.
- Tanaka H, Nishino M, Ishida M, Fukunaga R, Sueyoshi K. Progression of carotid atherosclerosis in Japanese patients with coronary artery disease. *Stroke* 1992;23:946-51.
- Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson H, Wiklund O, de Feyter PJ, Wendelhag I. Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Stroke* 1997;28:1189-94.
- Marek JM, Koehler C, Aguirre ML, Westerband A, Gentile AT, Mills JL, et al. The histologic characteristics of primary and restenotic carotid plaque. *J Surg Res* 1998;74:27-33.
- Kanadaşi M, Cayli M, San M, Aikimbaev K, Alhan CC, Demir M, et al. The presence of a calcific plaque in the common carotid artery as a predictor of coronary atherosclerosis. *Angiology* 2006;57:585-92.
- Grotta JC, Yatsu FM, Pettigrew LC, Rhoades H, Bratina P, Vital D, et al. Prediction of carotid stenosis progression by lipid and hematologic measurements. *Neurology* 1989;39:1325-31.
- Tabara Y, Kohara K, Nakura J, Miki T. Risk factor-gene interaction in carotid atherosclerosis: effect of gene polymorphisms of renin-angiotensin system. *J Hum Genet* 2001;46:278-84.
- Chapman CM, Palmer LJ, McQuillan BM, Hung J, Burley J, Hunt C, et al. Polymorphisms in the angiotensinogen gene are associated with carotid intima-media thickening in females from a community-based population. *Atherosclerosis* 2001;159:209-17.
- Hegele RA. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 1996;246:21-38.
- Khot UM, Khot NB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898-904.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
- Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside GD, et al. Major Risk Factors as Antecedents of Fatal and Nonfatal Coronary Heart Disease Events. *JAMA* 2003;290:891-7.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
- Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner JL, Silberman SR, Anderson KM, et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:792-802.
- Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1475-9.
- Tuczu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy



PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;103:2705-10.

38. Faletra FF, Klersy C, D'Angeli I, Penco M, Procaccini V, Pasotti E, et al. Relation between coronary atherosclerotic plaques and traditional risk factors in people with no history of cardiovascular disease undergoing multi-detector computed coronary angiography. *Heart* 2009;95:1265-72.

39. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient—Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol* 2006;98:2H-15H.

40. Kitagawa K, Hougaku H, Yamagami H, Hashimoto H, Itoh T, Shimizu Y, et al. Carotid intima-media thickness and risk of cardiovascular events in high-risk patients. Results of the Osaka Follow-Up

Study for Carotid Atherosclerosis 2 (OSACA2 Study). *Cerebrovasc Dis* 2007;24:35-42.

41. 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.

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

### Agradecimientos

Los autores agradecen la acertada opinión y corrección del presente manuscrito de los Dres. Ricardo J. Esper y Raúl Borracci. Asimismo, agradecen la colaboración técnica de la Sra. Ana M. Bognar.