

## Factores de riesgo emergentes en enfermedades cerebrovasculares

Coordinadoras: Dra. Valeria Blanco, Dra. Andrea Vaucher

### Introducción

**Dra. Valeria Blanco**

Asistente de Clínica Médica "3". Facultad de Medicina. UdelaR.  
Hospital Maciel. Montevideo.

**Dra. Andrea Vaucher**

Asistente de Clínica Médica "3". Facultad de Medicina. UdelaR.  
Hospital Maciel. Montevideo.

La enfermedad cerebrovascular, se encuentra dentro de las primeras causas de mortalidad en nuestro país (tercera causa de muerte cardiovascular) causando secuelas e incapacidades y generando grandes gastos de salud. Un estudio realizado en el departamento de Rivera, entre 2000 y 2001, se estudiaron 114 pacientes con stroke, encontrando una incidencia de 181,3 casos por cada 100.000 habitantes y año.<sup>(1, 2)</sup> Del total el 73,4% correspondieron a accidentes cerebrovasculares isquémicos.

La arterioesclerosis es el factor etiológico más estudiado, además de ser una entidad clínica frecuente, es muy compleja y multifactorial y está en la base de esta patología. La inflamación es un elemento clave en todas las fases del proceso aterosclerótico: inicio, progresión y complicaciones clínicas, incluso la más precoz de las lesiones, la estricta grasa, es una lesión inflamatoria pura, constituida por macrófagos derivados de monocitos y linfocitos T 8.<sup>(3)</sup>

Desde el punto de vista epidemiológico un factor de riesgo es una característica individual o poblacional, que se asocia con un incremento en el riesgo de desarrollar futuras enfermedades, en este caso enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.

A partir del estudio de Framingham se identificaron factores de riesgo vascular que se clasificaron clásicamente en modificables y no modificables. Desde el JNC -VII<sup>(4)</sup> se suma la microalbuminuria como un factor de riesgo mayor. La presencia de estos factores de riesgo "clásicos" explica el 60-70% de los eventos cardiovasculares.

Sin embargo, en algunos grupos poblacionales, los factores de riesgo convencionales no tienen un efecto causal o no explican completamente la aparición de enfermedad vascular, lo que ha sugerido la existencia de nuevos factores de riesgo que pudieran ejercer un papel determinante o contribuyente en la patogénesis de la enfermedad aterosclerótica.<sup>(5)</sup>

Estos nuevos factores de riesgo o factores de riesgo emergentes incluyen: factores lipídicos (lipoproteína a, triglicéridos, síndrome metabólico) estados protrombóticos (fibrinógeno, PAI-1, D-dímeros, factor V de Leyden, homocisteína) estados pro inflamatorios (proteína C reactiva, IL 6, factor de necrosis tumoral alfa entre otros) e insulinoresistencia.

Los procesos infecciosos tendrían un efecto proaterogénico al actuar a nivel sistémico o de forma local sobre la pared vascular. La enfermedad periodontal es una

de las infecciones crónicas más frecuentes, se han encontrado agentes involucrados en infecciones periodontales en muestras de endarterectomía. En el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), la enfermedad periodontal fue un importante factor de riesgo de Enfermedad Cerebrovascular.<sup>(6)</sup>

Existen varios métodos para detectar la enfermedad aterosclerótica subclínica que van desde técnicas sencillas hasta estudios de alta tecnología, que se utilizan con la finalidad de predecir, en esta población, eventos cardiovasculares mayores. Un estudio evaluó la utilidad de diez biomarcadores para predecir muerte y eventos cardiovasculares mayores en una cohorte de pacientes de Framingham. Se dosificaron marcadores de: proteína C reactiva ultrasensible, péptido natriurético tipo B, péptido natriurético proauricular N terminal, aldosterona, renina, fibrinógeno, dímero D, inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1, PAI, homocisteína, razón urinaria albúmina-creatinina. Concluyeron que los biomarcadores estudiados se asocian con riesgos de muerte y eventos CV mayores, sin embargo, su uso agrega sólo un valor moderado a los factores de riesgo estándar en el análisis del riesgo individual de cada paciente.<sup>(7)</sup>

Dentro de éstos la medición del espesor íntima media carotídeo por ultrasonografía es un método no invasivo, sencillo, poco costoso y reproducible, que ha sido validado por numerosos estudios como herramienta útil en la predicción de infarto de miocardio, stroke, muerte súbita, o la combinación de ellos.<sup>(8)</sup>

En esta comunicación revisaremos algunos de los factores de riesgo vascular emergentes así como marcadores de enfermedad vascular en relación con la enfermedad cerebrovascular.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Braga P, Ibarra A, Rega I y col. Ataque cerebrovascular: un estudio epidemiológico prospectivo en el Hospital de Clínicas de Montevideo. Rev. Med. Uruguay. 2001; 17: 42-54.
2. Hochmann B, Coelho J, Segura J. Incidencia del accidente cerebrovascular en la ciudad de Rivera, Uruguay. Rev. de Neurol. 2006;43:78-83.
3. Montaner J, Luciardi H, Altman R. Aterosclerosis: ¿por qué una enfermedad inflamatoria? Fundamentos, marcadores, biología molecular. Rev. Arg. Cardiol. 1999; 28: 201- 216.
4. Chobanian AB, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of de Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of High Blood Pressure. The JNC VII Report. Jama 2003; 289:2560-2572.
5. Goldstein LB, Adams R, Alberts M. Primary Prevention of Ischemic Stroke. A Guideline From de American Heart



- Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2006; 37:1583-1633.
6. Ameriso S, Ruiz Villamil A, Pérez Barreto A. Infección, inflamación e Ictus Cerebral. *Rev. Esp. Cardio.* 2004; 4: 7- 12.
  7. Wang TJ, y col. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006, 355: 2631-2639.
  8. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society. *Journal of the American Society of Echocardiography*. Feb. 2008; 21(2):93-112.

## Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR us)

**Dra. Laura Lamas**

Residente Clínica Médica "3". Facultad de Medicina. UdelaR.  
Hospital Maciel. Montevideo.

### ATEROSCLEROSIS, INFLAMACIÓN Y PCR

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria que ocurre en respuesta a disfunción endotelial.<sup>(1)</sup> Este reconocimiento ha tenido un profundo impacto en nuestro entendimiento de la aterotrombosis, siendo más que una enfermedad por acumulación de lípidos, un desorden caracterizado por un bajo grado de inflamación vascular. Este nuevo punto de vista de la inflamación en la aterosclerosis no solo incrementa nuestra comprensión acerca de esta enfermedad, sino que también tiene aplicaciones en la práctica clínica en la estratificación de riesgo y en dirigir el tratamiento.<sup>(2)</sup>

Asimismo los efectos ateroprotectores de una variedad de intervenciones como las estatinas, aspirina y fibratos son comúnmente asociados con la evidencia de reducción de la inflamación debido a la noción de que inflamación y aterosclerosis están relacionadas causalmente.<sup>(3)</sup>

La lesión más inicial identificable es la estría grasa, una lesión inflamatoria que consiste en monocitos derivados de macrófagos (célula espumosa) y linfocitos T. Mientras progresa la lámina de grasa a una lesión más avanzada, se forma una placa fibrosa en cuyo proceso está involucrada la interacción compleja entre endotelio, citoquinas inflamatorias y numerosos elementos sanguíneos.<sup>(1)</sup>

Inflamación interviene en todos los estadios de la aterosclerosis, no solo en estadios iniciales y la progresión de la placa de ateroma, sino también contribuye decisivamente en las complicaciones trombóticas agudas de las placas de ateroma, mediado por la degradación de la matriz, inhibición de las funciones de las células musculares

lisas, y promoción de trombosis producida por el factor tisular.<sup>(2, 3, 4, 10, 11)</sup>

Aunque todos los potenciales disparadores de la inflamación no son totalmente conocidos, citoquinas, lipoproteínas oxidadas, e infecciones locales (arteria) y distantes (periodontitis, bronquitis) han sido implicadas. Se han examinado una variedad de marcadores circulantes de inflamación para predecir tanto la presencia de enfermedad vascular como del riesgo de eventos vasculares. Estos marcadores han incluido proteína C reactiva (PCR), proteína amiloide sérica A (SAA), proteína shock térmico 65, interleuquina-6 (IL-6) y moléculas de adhesión de leucocitos.<sup>(3)</sup>

De la variedad de marcadores inflamatorios circulantes, la PCR dosificada por análisis de alta sensibilidad (PCR-us) ha sido uno de los más estudiados, con clara relación con el riesgo futuro de eventos vasculares<sup>(1, 3, 5, 9, 10, 11)</sup> y parece ser que para propósitos clínicos, es un buen marcador de inflamación.<sup>(1, 2)</sup>

PCR, un reactante de fase aguda sintetizado por el hígado en respuesta a la citoquina IL-6, es además un factor en el desarrollo de la placa aterosclerótica, jugando un rol activo en la aterogénesis tanto desde estadios iniciales hasta eventual ruptura de placa.<sup>(1)</sup> PCR tiene efectos directos que pueden afectar la progresión de la enfermedad vascular que incluyen la habilidad de unir y activar complemento, inducir la expresión de algunas moléculas de adhesión celular así como factor tisular, mediar la captación de LDL por macrófagos endoteliales, inducir reclutamiento de monocitos en la pared arterial y aumentar la producción de proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1).<sup>(2)</sup>

En 1985 la molécula de PCR fue extraída de la intima de la aorta humana aterosclerótica, siendo esta la primer evidencia de su presencia en las lesiones ateroscleróticas.<sup>(6)</sup>

Calabro y colegas han propuesto que las células de músculo liso de las arterias coronarias humanas incluso producen PCR como respuesta a las citoquinas inflamatorias, notando que esta PCR producida localmente podría participar en el proceso de aterogénesis.<sup>(1)</sup>

PCR tiene una larga vida media, con niveles estable por largos períodos, no observándose variación circadiana; puede ser dosificada en forma no costosa con análisis de alta sensibilidad.<sup>(2, 7)</sup>

Considerando un punto de corte de 3 mg/l, en prevención primaria, la estratificación de riesgo cardiovascular por PCR-us requiere de un método de alta sensibilidad, capaz de discriminar concentraciones bajas. Estudios epidemiológicos iniciales utilizaron ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) para la medida de PCR ultrasensible (PCR-us). Pero debido a la complejidad de su realización, este método no es ideal para medidas clínicas de rutina. Por este motivo, el método nefelométrico para la medida de PCR-us fue validado para la predicción de riesgo. Existen métodos alternativos, siendo el método de quimioluminiscencia para dosificar PCR-us un método que tiene buena concordancia con los valores dosificados por nefelometría.<sup>(10)</sup>

### PCR COMO UN FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE

Un largo número de estudios prospectivos epidemiológicos han indicado que PCR-us es un fuerte predictor de evento cardiovascular futuro independiente, incluyendo infarto de miocardio, stroke isquémico, enfermedad vascular periférica y muerte súbita cardíaca en



individuos que no se les conocía enfermedad cardiovascular. <sup>(1,4,5,7)</sup>

La asociación entre elevados niveles de PCR-us y futuros eventos cardiacos ha sido consistente en estos estudios: sujetos en el cuartil superior de nivel de PCR-us tienen 2 a 3 veces más riesgo de futuro evento coronario que aquellos en el cuartil más inferior.

Por ejemplo, en un cohorte de 1086 hombres de mediana edad aparentemente sanos en la base de datos del Physicians Health Study, sujetos con niveles basales de PCR us que estuvieran en el cuartil superior tenían un incremento de 2 veces riesgo de stroke isquémico o enfermedad vascular periférica y un incremento de 3 veces de infarto de miocardio relacionado con los sujetos en el cuartil mas bajo. Estos efectos fueron independientes de otros factores de riesgo cardiovasculares, incluyendo niveles de lípidos, tabaquismo, índice de masa corporal, presencia o ausencia de diabetes, hipertensión arterial o historia prematura de enfermedad coronaria y la concentración plasmática lipoproteína a, fibrinógeno, u homocisteína. <sup>(1,4)</sup>

Niveles de PCR-us han sido también asociados a eventos cardiovasculares en mujeres, así lo demostraron el Womens Health Study y el Nurses Health Study. <sup>(1)</sup>

En el Cardiovascular Health Study se evaluó los niveles de PCR-us en una población de 3.971 hombres y mujeres de 65 años o más sin historia de enfermedad vascular, viéndose que niveles elevados de PCR-us se asociaron con incremento del riesgo de enfermedad cardíaca mas allá de los factores de riesgo tradicionales. <sup>(1)</sup>

#### PCR Y ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLECIDA

Se ha visto que la elevación de PCR-us es un fuerte predictor de riesgo cardiovascular futuro en pacientes con enfermedad cardíaca establecida, con o sin un infarto de miocardio previo. <sup>(1)</sup>

En el Scandinavian Simvastatin Survival Study, elevación de los niveles de PCR-us predijero mortalidad en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica estable. Pacientes en el cuartil superior de nivel de PCR-us tuvieron el mayor riesgo de muerte comparados con aquellos que estaban en los 3 primeros cuartiles. <sup>(1)</sup>

Es más, Blake y Ridker mostraron que la elevación de PCR-us puede predecir el riesgo de eventos cardiovasculares (incluyendo muerte, infarto agudo de miocardio, necesidad de procedimientos de revascularización) en pacientes con síndromes coronarios agudos. <sup>(1)</sup>

La reducción de riesgo de infarto de miocardio asociado con el uso de aspirina aparentemente está directamente relacionado con el nivel de PCR, reduciendo en forma significativa el riesgo de desarrollar infarto miocárdico en hombres con elevados niveles de PCR, y en menor grado y de forma no estadísticamente significativa en hombres con bajos niveles de PCR. De esta forma, aunque los efectos antiplaquetarios de la aspirina pueden modificar la inflamación subyacente, esto datos sugieren la posibilidad de que la aspirina pudiera tener, al menos en parte, efectos antiinflamatorios con beneficios clínicos en la prevención de la enfermedad CV. <sup>(4)</sup>

#### PCR Y STROKE ISQUÉMICO.

Además de tener un valor pronóstico para eventos coronarios, se ha demostrado que PCR-us es un predictor de stroke tromboembólico en hombres de mediana edad sanos. <sup>(1)</sup>

Hallazgos del Honolulu Heart Program sugieren una correlación positiva entre niveles de PCR-us y riesgo de stroke en un periodo de seguimiento de 20 años. En los primeros 5 años del estudio, la relación fue modesta. Entre los 10 a 15 años de seguimiento, sin embargo, hubo una diferencia de 4 veces más riesgo en los hombres con niveles de PCR-us en el cuartil más alto versus aquellos hombres que estaban en el cuartil mas bajo. El riesgo de stroke se incremento significativamente con niveles elevados de PCR-us en hombres de mediana edad, sin historia de hipertensión ni diabetes y no fumadores. <sup>(1)</sup>

En una cohorte del estudio Framingham, se correlacionó la incidencia de un primer episodio de AIT o ACV con cuartiles séricos de PCR-us. A lo largo de 14 años, el cuartil superior duplicó el riesgo relativo de AIT o ACV en los hombres y triplicó en las mujeres, independientemente de la edad. <sup>(9)</sup>

La asociación entre niveles elevados de PCR-us, estructura histológica e inmunohistológica de la placa carotídea, y presencia de síntomas neurológicos fue criteriosamente investigada por García y colegas en 62 pacientes sometidos a endarterectomía carotídea (EC). La medida de PCR-us fue significativamente superior en los casos sintomáticos, independientemente del tiempo de evolución de las manifestaciones y en los clasificados como inestables en la histología, demostrándose una correlación positiva con infiltrado de macrófagos y linfocitos T en la placa. Estos resultados corroboran que PCR-us es un marcador de vulnerabilidad de la enfermedad carotídea. <sup>(9)</sup>

La asociación entre PCR-us, espesor de la intima de la carótida y riesgo de ACV fue prospectivamente validada en 5.417 pacientes mayores (70 años) en el Cardiovascular Health Study. Se observó una correlación fuertemente positiva entre niveles de PCR-us y ACV, en el mayor tercil de espesor de la intima, lo que ya había sido demostrado por Magyar y colegas estudiando individuos más jóvenes. <sup>(9)</sup>

También se ha sugerido que niveles elevados de PCR-us puede ser predictor independiente de muerte y eventos recurrentes después de un primer episodio de ACV. <sup>(9)</sup>

La asociación de PCR-us, IL-6 e infarto cerebral silencioso fue prospectivamente validada en 194 pacientes sin evidencia de enfermedad carotídea, coronaria o arteriopatía periférica en un período de 10 años. En 40 casos de infarto cerebral silencioso de pequeña extensión, documentado por resonancia encefálica, los niveles de PCR-us y IL-6 se mostraron significativamente superiores, lo que sugiere una acción proinflamatoria de estos mediadores en las arterias intracraneanas. <sup>(9)</sup>

El ateroma de la bifurcación carotídea es causa de 20-30% de los casos de ACV isquémico, siendo su grado angiográfico de estenosis el factor de predisposición consensualmente utilizado para la indicación de intervención quirúrgica. Entretanto, evidencias recientes demostraron que la vulnerabilidad de la placa de carótida no guarda relación con el carácter obstructivo de las lesiones, sino que se asocia con la respuesta inmunoinflamatoria o des-arreglo estructural, molecular y bioquímico de la placa de ateroma. El aumento de la concentración plasmática de interleuquinas, PCR-us u otro marcador inflamatorio han sido propuesto actualmente como marcador de presencia de inestabilidad clínica en la aterosclerosis, tanto a nivel local como sistémico. Podemos decir que la indicación actual de intervención carotídea que considera principalmente el porcentaje de estenosis no parece ser el más preciso para la decisión clínica. Dado que los niveles elevados de



PCR-us pueden indicar inestabilidad de placa de carótidas, esta podrá contribuir para modificar los criterios actuales de intervención en la enfermedad cerebrovascular.<sup>(9)</sup>

### PCR, DIABETES MELLITUS Y SÍNDROME METABÓLICO

Algunos factores de riesgo vascular se relacionan con marcadores inflamatorios, en particular la obesidad central y el índice de masa corporal. Estas observaciones son importantes ya que los adipocitos pueden producir citoquinas inflamatorias y un desorden innato en la inmunidad podría relacionar obesidad, aterosclerosis acelerada y resistencia a la insulina. En apoyo a esta hipótesis, se ha visto que elevados niveles tanto de IL-6 como PCR no solo se asocia con el subsiguiente desarrollo de aterosclerosis, sino con el desarrollo de diabetes tipo 2 incluso en individuos en los que no existe evidencia de resistencia a la insulina.<sup>(2)</sup>

Algunos estudios demostraron que PCR-us puede ser usado como predictor de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.<sup>(1,8)</sup>

La elevación de la PCR-us fue un predictor de diabetes mellitus y de síndrome metabólico en mujeres en el México City Diabetes Study. Comparado con mujeres en el tercil más bajo de PCR-us, las mujeres en el tercil más alto tuvieron un riesgo relativo de 4,0 de desarrollo de síndrome metabólico y un riesgo relativo de 5,5 de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.<sup>(1)</sup>

### USO DE PCR PARA VALORACIÓN DE RIESGO

En febrero de 2003, ambas guías del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y American Heart Association (AHA) nominaron a la PCR-us como un marcador inflamatorio para valorar riesgo cardiovascular.<sup>(1)</sup>

Las guías apoyaron el uso de PCR-us en la prevención primaria y marcaron los puntos de corte de acuerdo al riesgo relativo en categorías son: bajo riesgo (<1,0 mg/l), mediano riesgo (1,0-3,0 mg/l) y alto riesgo (>3,0 mg/l) en el futuro de ataque cardiaco y stroke.<sup>(1,8,10)</sup>

Más reciente, Ridker y Cook sugirieron que los valores de PCR-us deberían extenderse a menos de 0,5 mg/l (muy bajo) a más de 10mg/l (muy alto). Esta extensión podría darles a los clínicos información pronóstica adicional de riesgo cardiovascular.<sup>(1)</sup>

Tanto las guías CDC como AHA muestran que el uso óptimo de PCR-us es ayudar a la evaluación y al tratamiento en la prevención de enfermedades cardíacas en pacientes con riesgo intermedio, como lo definió NCEP ATP III. Estas guías incluso consideran las mediciones de PCR-us como un posible predictor de eventos recurrentes en pacientes con enfermedad coronaria estable o síndrome coronario agudo.<sup>(1)</sup>

Datos del Augsburg cohort del estudio Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA) incluso mostró que PCR-us mejora la valoración de riesgo coronario global como se midió en el Framingham Risk Score, particularmente en personas con riesgo intermedio de enfermedad cardíaca.<sup>(1)</sup>

En el Womens Health Study, ambos niveles muy bajos (<0,5 mg/l) y muy alto (>10mg/l) de niveles de PCR-us fueron útiles para la predicción de riesgo en el Score de riesgo de Framingham. Mujeres con los niveles menores de 0,5 mg/l tuvieron el más bajo riesgo de futuros eventos cardiovasculares. Las mujeres con niveles de PCR-us mayores a 20 mg/l tuvieron un riesgo de casi 8 veces que las mujeres en los niveles más bajos.<sup>(1)</sup>

### PCR Y PERFIL LIPÍDICO

A causa de que la mitad de los eventos cardiovasculares ocurren en personas con bajos niveles de LDL colesterol, la PCR-us podría identificar pacientes con alto riesgo de tener un primer evento cardiovascular que de otra forma no reconoceríamos si solo se solicitara perfil lipídico.<sup>(1,2)</sup> Aunque sabemos que en el 50% de los pacientes que desarrollan un infarto no precedido de angina inestable, aparecen normales los niveles de PCR al ingreso.<sup>(2)</sup> La PCR-us es un potencial adjunto en la valoración de riesgo global en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular.<sup>(1)</sup>

La combinación de tanto la evaluación de PCR como de LDL colesterol provee un método de detección de riesgo cardiovascular superior a ambos marcadores por separado.<sup>(1, 2, 5, 7)</sup>

En el Physicians Health Study, PCR-us fue agregada como valor predictivo a los parámetros lipídicos para determinar el riesgo futuro de infarto de miocardio. Hombres con niveles elevados de ambos PCR-us y colesterol total tuvieron 5,3 veces más riesgo relativo de futuro infarto de miocardio que aquellos hombres con elevados niveles de colesterol total o elevados niveles de PCR-us en forma separada.<sup>(1)</sup>

PCR es un predictor más fuerte de futuros eventos cardiovasculares que LDL colesterol.<sup>(7)</sup>

El estudio Womens Health Study mostró que el riesgo cardiovascular es menor en mujeres con niveles bajos de colesterol y de PCR-us, el riesgo es mayor en mujeres con niveles elevados de colesterol y de PCR-us. Sin embargo, mujeres con altos niveles de PCR-us y bajos niveles de LDL-C tuvieron un mayor riesgo absoluto de futuros eventos cardiovasculares que las mujeres con bajos niveles de PCR-us y altos niveles de LDL-C, a pesar del hecho que elevados niveles de LDL-C es tradicionalmente un objetivo para la intervención agresiva en la prevención primaria.<sup>(1, 5, 7)</sup>

La terapia con estatinas podría ser altamente efectiva en la prevención primaria en los individuos aparentemente sanos que no han tenido hiperlipemia pero que están propensos a tener eventos coronarios por detectarse en ellos elevados niveles de PCR.<sup>(2, 7)</sup>

El uso de PCR-us como un adjunto al screening de lípidos en prevención primaria intenta mejorar la predicción de riesgo global en pacientes que no están claramente identificados como de alto riesgo por los niveles de colesterol aislado. Este ajuste en el procedimiento de screening es especialmente importante para los individuos con niveles de LDL-C bajo (<130 mg/dl) pero con altos niveles de PCR-us (>3,0 mg/l), un grupo de alto riesgo. Datos preliminares sugieren que los pacientes con bajos niveles de LDL-C y altos niveles de PCR-us se beneficiarían de la intervención farmacológica, preferentemente de la terapia con estatinas.<sup>(1)</sup>

PCR-us es un marcador independiente de enfermedad cardíaca, pero no se ha establecido firmemente que disminuir los elevados niveles de PCR-us con estatinas pueda reducir los eventos cardiovasculares en persona con LDL-C bajo pero alto PCR-us. El ensayo Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) comenzó su desarrollo en febrero 2003, y se está llevando a cabo, es el primer ensayo randomizado, prospectivo, placebo controlado que evaluará los efectos de la terapia con estatinas en el riesgo de un primer evento cardiovascular en estos sujetos. Valorar si la terapia a largo plazo agresiva y diaria de descenso de LDL-C con 20 mg de rosuvastatina reduce el riesgo de un primer evento cardiovascular en individuos con nive-



les de colesterol < 130 mg/dl y niveles de PCR-us iguales o mayores a 2 mg/l. Se espera que incluya 15.000 hombres y mujeres de 55 años o más y 65 años o más, respectivamente. Los sujetos serán randomizados tanto con rosuvastatina como placebo y serán seguidos por un periodo de 3 a 4 años para observar la combinación de muerte cardiovascular, stroke, infarto de miocardio, hospitalización por angor inestable o revascularización arterial. Además investigará si rosuvastatina reduce la incidencia de diabetes tipo 2. Se espera que los resultados del JUPITER muestren información crucial de si el riesgo de un primer evento cardiovascular en individuos con bajos niveles de LDL-C pero altos niveles de PCR-us puede disminuirse con una terapia agresiva con estatinas. Los resultados del estudio JUPITER podrían tener un efecto dramático en la prevención en la práctica clínica.

## RELACIÓN ENTRE TERAPIA CON ESTATINAS Y PCR-US

El screening de PCR podría ser un método novedoso para guiar la terapia con estatinas (estabilizan la placa de ateroma al atenuar la inflamación), particularmente en la prevención primaria de infarto de miocardio y stroke.<sup>(2)</sup>

Ensayos clínicos han mostrado que las estatinas reducen los niveles de PCR en un 15-28% en las primeras 6 semanas después de iniciar el tratamiento, independientemente de la magnitud de descenso de los niveles de LDL-C.<sup>(1)</sup>

Datos del análisis en prevención secundaria del ensayo Cholesterol and Recurrent Events (CARE) sugirieron que la reducción de riesgo de eventos coronarios es mayor en pacientes con elevados niveles basales de PCR-us. En este análisis, el nivel de reducción atribuido a la terapia con pravastatina en pacientes con niveles elevados de PCR-us y de amiloide sérico A (ASA), fue sustancialmente mayor (54%) que en los pacientes con los niveles más bajos de PCR-us y ASA (25%). Estos hallazgos fueron validados aun cuando colesterol total, LDL-C, lipoproteína de alta densidad de colesterol (HDL-C) y niveles de triglicéridos eran idénticos en ambos grupos.<sup>(1, 5)</sup>

Algunos estudios recientes han evaluado la habilidad de las estatinas para reducir PCR-us en los pacientes con síndrome coronario agudo. En el estudio Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL), 80 mg de atorvastatina redujo significativamente CRP en 83%, versus 74% con placebo, a las 16 semanas.<sup>(1)</sup>

En el ensayo Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy—Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT—TIMI 22), que compara el agresivo descenso de los lípidos con 80 mg de atorvastatina versus moderado descenso del nivel de lípidos con 40 mg de pravastatin, atorvastatina redujo niveles CRP-us y LDL-C 38% y 35% mas, respectivamente, que pravastatin.<sup>(1)</sup>

Es más, hubo un resultado estadísticamente significativo de reducción de 16% en los eventos cardiovasculares a 2 años.<sup>(1)</sup>

Un importante aspecto de algunos recientes estudios de PCR-us en pacientes con síndrome coronario agudo es que se ha observado correlación entre un descenso más marcado de LDL-C y mejor reducción de los niveles de PCR-us. Esta relación se ha demostrado nuevamente en el estudio REVERSING Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL), en el cual 80 mg de atorvastatina bajaron niveles de LDL-C un 46.3% (versus 25.2% con 40 mg de pravastatin) y CRP-us en 36.4% (versus 5.2% con 40mg de pravastatin).<sup>(1)</sup>

De forma similar, en el estudio de 16 semanas ANDROMEDA de 509 pacientes, rosuvastatin mostró que baja los niveles de PCR-us en 34% y 40% a las dosis de 10 mg y 20 mg, respectivamente. Estos resultados se compararon con las reducciones de 21% y 34% con atorvastatina 10 y 20 mg respectivamente.<sup>(1)</sup>

## DESCENSO DE PCR-US CON ESTATINAS PARA REDUCIR EL RIESGO CORONARIO

En un reciente análisis de 2.924 pacientes que tenían angina estable o inestable o infarto agudo de miocardio, que requiriendo hospitalización y cateterismo cardiaco, los pacientes con enfermedad arterial coronaria significativa (estenosis 70% en una o más arterias coronaria) fueron estratificados por los niveles basales de PCR-us y fueron seguidos por un periodo de 2,4 años para determinar el efecto de PCR-us con la terapia con estatinas. Pacientes con niveles basales de PCR-us iguales o mayores de 12 mg/l a los que se les indico terapia con estatinas al alta hospitalaria derivó en mayor y más temprana beneficio en la sobrevida que aquellos pacientes con niveles de PCR menores de 12 mg/l.<sup>(1)</sup>

En otro análisis retrospectivo de pacientes que presentaban síndrome coronario agudo, Saab y colegas notaron que los pacientes tratados con estatinas en las primeras 24 horas de su presentación bajaron la incidencia de muerte, stroke, reinfarto y falla cardiaca que en aquellos que se retardo el inicio de terapia con estatinas mas allá de las 24 horas.<sup>(1)</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Clearfield M. C-Reactive Protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. *JAOA*. Set. 2005; Vol 105(9): 409-416.
2. Libby P et al. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 10: 113.
3. Prediman K. Circulating markers of inflammation for vascular risk prediction. Are they ready for prime time? *Circulation* 2000; 101:1758-1759.
4. Ridker P et al. Inflammation, Aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997; 336: 973-979.
5. Ridker P. et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in woman. *N Engl J Med*. 2000; 342: 836-843.
6. Torzewski J et al. C-Reactive protein frequently colocalizes with ten terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesion of human coronary arteries. *Thrombosis and vascular biology*. 1998; 18: 1386-1392.
7. Ridker P et al. Comparison of C - reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1557-1565.
8. Ridker P. C-Reactive Protein. A simple test to help predict risk of Heart attack and stroke. *Circulation*. 2003; 108: e 1.
9. Silva D. y colegas. Proteína c reactiva e instalada de clínica na doença obstrutiva de artérias carótidas. *J Vasc Bras*. 2007, 6(2): 124-129.
10. Lima JC. Validacao de medida de proteina C-reativa de alta sensibilidade por quimioluminescencia para estimativa de risco cardiovascular em individuos ambulatoriais; análise comparative com nefelometria. *J Bras Patol Med Lab*. 2005, 41 (1):15-19.
11. Moreira L y col. Proteína C- reactiva ultrasensível em pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana estabelecido por angiografia. *J Bras Patol Med Lab*. 2007, 43 (2): 83-86.



## Microalbuminuria

**Dr. Franco Peverelli**

Residente Clínica Médica "3". Facultad de Medicina. UdelaR.  
Hospital Maciel. Montevideo.

El concepto de microalbuminuria fue introducido en 1982 como marcador biológico precoz de la nefropatía diabética y mortalidad, posteriormente se introdujo como factor de riesgo cardiovascular, de mortalidad en población general y de disfunción endotelial.<sup>(1)</sup>

La microalbuminuria (MAU) se define como valores persistentes de excreción de albúmina en orina, entre 30 y 300 mg/día. Es un marcador de daño orgánico comprobado, y su relación con otros factores de riesgo cardiovascular (CV) tales como hipertensión arterial (HTA) o diabetes mellitus (DM) está plenamente establecida.

La prevalencia de MAU en la población general es de 7,2% y luego de excluir diabéticos e hipertensos es aún prevalente en un 6%.<sup>(2)</sup>

Estudios epidemiológicos y experimentales muestran que niveles elevados en la excreción de albumina están asociados con un incremento en la incidencia de mortalidad, especialmente en la de causa cardiovascular.

El estudio PREVEND (A) con 40.856 pacientes fue el primero que demostró que la microalbuminuria es un fuerte predictor de mortalidad en la población general, especialmente de mortalidad por causa cardiovascular (CV). También demostró que este aumento de riesgo es independiente de los efectos de otros factores de riesgo CV tradicionales. Además se demostró que es un marcador de enfermedad vascular generalizada e indica un aumento del riesgo de mortalidad por causa CV en pacientes con y sin enfermedad CV previa.

Un estudio de cohorte de 12.239 mujeres posmenopáusicas demostró un aumento de la mortalidad cardiovascular en aquellas con una excreción más elevada de albúmina, en comparación con las que tenían cifras normales de la misma. Esta relación se demostró independientemente de presentar diabetes o hipertensión.<sup>(3)</sup>

En el estudio HOPE con 9000 participantes se observó un aumento en el riesgo relativo de desarrollar un evento cardiovascular grave (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte súbita) en los que presentaban microalbuminuria frente a los que no.<sup>(4)</sup>

La excreción urinaria de albumina se asocia con otros factores de riesgo CV que por sí mismos están asociados con aumento de mortalidad, por lo que se ha cuestionado si la asociación entre MAU e incremento de mortalidad no estaría dado por una asociación de la MAU con estos otros factores de riesgo CV clásicos. Los estudios científicos citados, luego de realizar correcciones demuestran que la MAU persiste siendo un fuerte predictor, sugiriendo un componente aditivo independiente entre MAU y mortalidad por causas CV.

El mecanismo causal subyacente todavía no está bien establecido, es posible que la filtración glomerular de albumina refleje una vasculopatía capilar diseminada. Se plantea que el nexo entre la excreción urinaria de albumina y la enfermedad aterosclerótica es la disfunción endotelial y sus secuelas. La disfunción de los sistemas de coagulación y fibrinólisis también han sido sugeridos como nexo entre la MAU y la enfermedad CV. (A) La MAU

también esta asociada con cambios en el Factor de Von Willebrand, fibrinógeno, y el activador-inhibidor de plasminógeno-1.

La medición de la albúmina en orina se hace generalmente en orina de 24 horas, pero puede simplificarse utilizando una muestra de la primera orina de la mañana, considerándose normal si la concentración de albúmina es menor de 20 a 30 mg/l. Los valores que se sitúan por encima han de confirmarse ante la posibilidad de que se trate de falsos positivos, realizando nuevas determinaciones matutinas o bien recogiendo una orina de 24 horas. Además, los valores matutinos de la concentración de albúmina en orina pueden estar influidos por el volumen de ésta, efecto que se minimiza haciendo recogidas seriadas o bien con el valor de 24 horas.

Otra posibilidad es la determinación del cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina. Un valor por encima de 30 mg/g sugiere que la excreción de albúmina está por encima de 30 mg/día.

### BIBLIOGRAFÍA.

1. Gutierrez DR, Rodríguez C y Perdomo L. Microalbuminuria factor de riesgo renal y cardiovascular. *Nefrología*. 2006; Vol.2 (5): 637-38.
2. Inserra F. Microalbuminuria como marcador de disfunción endotelial, riesgo renal y cardiovascular. Monografía, Asociación regional de diálisis y trasplantes renales. Bs.As. Arg. 2001.
3. Roest M, Banga JD, Janssen WMT, Grobbee DE, Sixma JJ, de Jong PE, et al. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103: 3057-61.
4. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001; 286: 421-6.
5. Hans L, Vaclav PhD, Gilles FH, et al. Urinary Albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 1777-82.

## Enfermedad periodontal

**Dr. Martín Zaquiere**

Residente Clínica Médica "3". Facultad de Medicina. UdelaR.  
Hospital Maciel. Montevideo.

La infección ejerce un efecto proaterogénico al actuar a nivel sistémico o de forma local sobre la pared vascular. Varios agentes microbianos se han encontrado en lesiones ateroscleróticas coronarias y carotídeas, pero parece que están ausentes en los vasos normales. En los últimos años ha cobrado relevancia la conexión entre enfermedad periodontal y riesgo de enfermedad cerebrovascular.<sup>(1)</sup>

La enfermedad periodontal (EP) es una enfermedad crónica que hace referencia a la enfermedad del periodoncio, siendo este el conjunto de estructuras de sostén del diente (cemento de la raíz dentaria, ligamento periodontal, hueso alveolar y encía). El 80 a 90 % de los hombres presentan esta enfermedad, llegando incluso al 94 % a partir de los



50 años. Destacamos que la EP se produce por acumulo de bacterias sobre la superficie dental principalmente a nivel del margen gingival. Las bacterias causantes de esta enfermedad son en su mayoría anaerobias. Estas bacterias colonizan el margen gingival y de ahí progresan hacia el resto de las estructuras de sostén.<sup>(1)</sup>

Estas bacterias liberan endotoxinas que generan una respuesta inflamatoria en el hombre para contrarrestar la infección donde intervienen monocitos y linfocitos T liberando sustancias como IL1, TNF alfa, PGE 2, que generan la autodestrucción tisular local y a distancia, vasculitis y formación de ateromas. Se han encontrado evidencias sobre la asociación de EP y grosor de la intima media de la arteria carótida, la cual es una medida subclínica de aterosclerosis. Esta asociación se basa en lo recién mencionado sobre los mediadores inflamatorios producidos en la EP con sus consecuencias sistémicas vasculares.<sup>(2)</sup> También se han encontrado agentes involucrados en infecciones periodontales como *Porphyromonas gingivalis* y *S. Sanguinis*, en muestras de endarterectomias. Durante la periodontitis estos agentes podrían diseminarse vía sanguínea afectando la morfología de las placas de ateroma predisponiendo a su rotura precipitando así a un síndrome coronario agudo o un ictus.<sup>(3)</sup>

TABLA I. Clasificación de la enfermedad periodontal

I.	Enfermedades Gingivales
	A. Enfermedades Gingivales inducidas por placa
	B. Enfermedades Gingivales no inducidas por placa
II.	Periodontitis Crónica (leve NAC 1-2 mm) moderado NAC 3-4 mm severa > 5 mm)
	A. Localizada
	B. Generalizada (>30% están comprometidos)
III.	Periodontitis Agresiva (leve NAC 1-2 mm moderado NAC 3-4 mm) severa >5 mm)
	A. Localizada
	B. Generalizada (>30% están comprometidos)
IV.	Periodontitis como manifestación de una enfermedad sistémica
	A. Asociada con Enfermedades hematológicas
	B. Asociada con desórdenes genéticos
	C. Otros no especificados
V.	Enfermedades periodontales necrotizantes
	A. Gingivitis ulcero necrotizante
	B. Periodontitis ulcero necrotizante
VI.	Abcesos del periodonto
	A. Abceso gingival
	B. Abceso periodontal
	C. Abceso pericornal
VII.	Periodontitis asociada con lesiones endodónticas
VIII.	Condiciones y deformidades adquiridas
	A. Factores relacionados al diente que modifican o que predisponen a gingivitis por placa o periodontitis
	B. Deformidades y Condiciones Mucogingivales alrededor del diente
	C. Deformidades y Condiciones Mucogingivales en rebordes alveolares
	D. Trauma oclusal

Estudios publicados por Moisés Desvarieux demuestran que la aterosclerosis esta asociada en forma directa a la presencia de las bacterias específicas que causan la periodontitis y no a otras. En su estudio destaco un mayor grosor de la carótida de los pacientes portadores de periodontitis.

Esta asociación entre EP y afectación vascular sistémica se viene manejando desde hace siglos, pero su mayor aceptación parte del año 1989 donde un grupo finlandés (Mattila y cols.) publicó un trabajo donde se concluyo que las infecciones de origen odontológico se asociaban positivamente con el desarrollo de infarto agudo de miocardio y con el infarto cerebral.<sup>(2)</sup> A partir de este trabajo estos mismos autores y varios otros grupos de trabajo ( MacKenzie y Mallard, Syrjanen y cols., Paunio y cols., Kweider y cols., Loesche y cols., Grau y cols., Genco y cols., Wu y cols. entre otros) de mostraron la asociación entre la EP y el riesgo aumentado de padecer una enfermedad cardiovascular secundaria a la ateromatosis.<sup>(4)</sup>

Con el objetivo de estudiar la relación entre el estado dental y periodontal con la presencia y progresión de aterosclerosis en las carótidas, se seleccionaron 411 de 1.268 participantes del estudio de cohorte Inflammation and Carotid Artery Risk for Atherosclerosis Study (ICARAS) en forma aleatoria. La progresión de la aterosclerosis en las carótidas internas extracraneales (uni o bilateral) se midió con doppler al inicio, a los 6 y 9 meses.

La enfermedad periodontal se evaluó inicialmente mediante 3 índices de la Organización Mundial de la Salud (OMS): 1) dientes deteriorados, ausentes o empastados, reflejando el estado dental general, 2) índice de la higiene oral y la placa dental, 3) un indicador de enfermedad periodontal donde se evalúa el sangrado gingival, cálculos gingivales, etc. Estos índices y la ausencia de dientes se asociaron al grado inicial de estenosis carotídea. En los 6-9 meses de seguimiento, se observó una progresión de la aterosclerosis en 48 pacientes (11,7%).<sup>(5)</sup>

Controlar la enfermedad periodontal, como un nuevo factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, no asegura poder prevenir enfermedad cerebrovascular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ameriso S, Ruiz Villamil A, Pérez Barreto A. Infección, inflamación e Ictus Cerebral. Rev. Esp. Cardio. 2004; 4: 7- 12.
2. Lowe G. Dental Disease, Coronary Heart Disease and Stroke, and inflammatory Markers. What are the associations and what do they mean? Circulation 2004; 109; 1076-1078.8
3. Pussinen PJ, Alfthan G, Jousilahti P, Paju S, Tuomilehto J....Systemic exposure to *Porphyromonas gingivalis* predicts incident stroke. Atherosclerosis. Jul.2007; 193(1):222-8.
4. Grau A, Becher H, Ziegler C. Periodontal Disease as a Risk Factor for Ischemic Stroke. Stroke 2004; 35:496.
5. Schillinger T, Kluger W, Exner M, Mlekusch W, Dental and periodontal status and risk for progression of carotid atherosclerosis: the inflammation and carotid artery risk for atherosclerosis study dental substudy. S troke. 2007 Jan;38(1):12.
6. Buhlina K, Gustafssona A, Pockleyd G. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. European Heart Journal 2003 24(23):2099-2107.



7. Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2007 Dec; 78(12):2289-302.
8. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Heart J.* 2007 Nov; 154(5):830-7.

## Medición del espesor íntima-media carotídea en la valoración del riesgo cardio y cerebrovascular

Dr. Javier Tórtora Piñeyro  
Ecocardiografista. MSP. Hospital Maciel. Montevideo.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad aterosclerótica es un padecimiento sistémico, con marcado crecimiento en las últimas décadas, siendo un grave problema de salud responsable del 20% de las muertes a nivel mundial, llegando al 50% en países desarrollados.<sup>(1)</sup> Esta enfermedad puede evolucionar de forma silente por largos períodos, asistiendo el médico a sus complicaciones agudas, entre ellas las cardio y cerebrovasculares, con sus consiguientes secuelas e incluso la muerte.

La enfermedad aterosclerótica evoluciona desde un endotelio funcional y morfológicamente indemne, hacia la disfunción endotelial, depósito de lípidos en la pared arterial, formación de la placa ateromatosa, complicación de placa (placa vulnerable/paciente vulnerable) y posterior aparición de síntomas y signos de la enfermedad. Múltiples factores de riesgo para esta enfermedad han sido identificados, resultando inexacta su utilización con el objetivo de detectar la enfermedad vascular subclínica en un paciente asintomático en particular. Es por lo tanto deseable contar con un método de detección de enfermedad aterosclerótica precoz que sea no invasivo, de fácil y rápida aplicación, además de un costo accesible.<sup>(2)</sup> Se han investigado diversos métodos, entre ellos la medición del espesor íntima – media (EIM) e identificación de placas ateromatosas.<sup>(3, 4)</sup>

### CORRELACIÓN CON LOS FACTORES DE RIESGO Y VALOR PRONÓSTICO

La medición del EIM ultrasonido tiene correlación con los factores de riesgo vasculares, con la prevalencia de enfermedad cardio y cerebrovascular, y valor pronóstico por su vinculación con enfermedad clínica cardio y cerebrovascular, siendo utilizado para el control de la progresión, estabilización y regresión de la aterosclerosis mediante tratamiento médico.<sup>(5)</sup>

Varios estudios prospectivos en sujetos asintomáticos en prevención primaria han testeado el valor predictivo de este método en relación a eventos tanto cardiovasculares como cerebrovasculares. El estudio ARIC (*Atherosclerosis*

*Risk in Communities*) llevado a cabo en distintas comunidades en EEUU ha demostrado que el incremento del EIM se asocia con un incremento del riesgo de eventos coronarios entre 2 y 5 veces en un período de 4 a 7 años.<sup>(6,7)</sup> El estudio CHS (*Cardiovascular Health Study*) demostró que el aumento del EIM se asociaba con un riesgo cuatro veces mayor para la combinación de IAM y stroke en un período de 6 años. En el estudio Róterdam se demostró que cada incremento del 0,16 mm en el EIM se acompañaba con un incremento de 1,4 veces del riesgo de IAM o stroke en 3 años.<sup>(8)</sup> También estudios en prevención secundaria han demostrado el valor predictivo del incremento del EIM. El estudio CLAS en pacientes con enfermedad coronaria establecida demostró que para cada incremento de 0,03 mm por año del EIM en la arteria carótida común aumentaba el riesgo relativo para cualquier evento coronario en 3,1 veces.<sup>(9)</sup>

### MÉTODO Y SU SIGNIFICADO

El método consiste en identificación mediante ultrasonido en modo bidimensional de los distintos segmentos carotídeos extracraneales, y la medición de la distancia entre la interfase sangre – endotelio hasta la capa media de la arteria. Existen distintos protocolos de medición en distintos laboratorios<sup>(10)</sup> y estudios que utilizaron el método, demostrándose distintos valores pronóstico según el sitio donde se tome la medida.

**EIM combinado** se obtiene de la medición de 12 segmentos de las arterias carótidas extracraneales (arteria carótida común, bifurcación carotídea y arteria carótida interna bilateralmente en sus paredes proximal y lejana al transductor) obteniéndose así un promedio.<sup>(11)</sup> Esta metodología fue empleada en los estudios epidemiológicos ARIC<sup>(12, 13)</sup>, CHS<sup>(14, 15)</sup> y Róterdam<sup>(16, 17)</sup>, y en los estudios clínico - terapéuticos ACAPS (*Asymptomatic Carotid Artery Progression Study*), PLAC-II (*Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries*)<sup>(18)</sup> y ASAP (*Atorvastatin vs. Simvastatin on Atherosclerosis Progression*)<sup>(19)</sup>. La valoración conjunta incluyendo la bifurcación carotídea se sostiene en el hecho que la bifurcación carotídea posee una hemodinamia similar a la coronaria con separación de flujos y shear stress, con más frecuente localización de placas a ese nivel. Por otro lado las observaciones realizadas por autores como Adams y col.<sup>(20)</sup> demuestran una baja correlación del EIM en la Arteria Carótida Común con la enfermedad cardiovascular.

**EIM en la Arteria Carótida Común (EIM ACC)** en su tercio distal fue empleada entre otros estudios en el **British Regional Herat Study**, y en estudios clínico-terapéuticos como el CLAS Study, el REGRESS (*Regression Growth Evaluation Statin Study*)<sup>(21)</sup>, el ARBITER (*Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol*)<sup>(22)</sup> y el LIPID (*Trial Research Group*)<sup>(23)</sup>. El empleo de esta medición radica en su simplicidad y rapidez, siendo el sector arterial donde habitualmente se consigue mejor calidad de imagen para la medición. En ambos casos (EIM combinado o EIM ACC) la medición debería realizarse de forma ideal mediante un software que realice la detección automática de los límites, lo que aporta mayor fidelidad y reproducibilidad a la medición, evitando las variaciones intra e interobservador. (Figura 1).



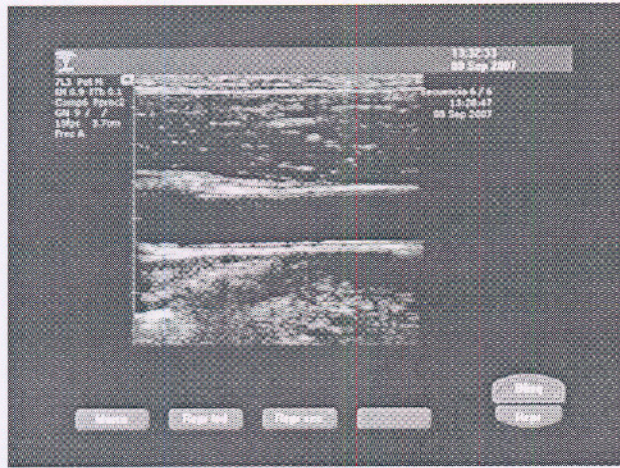


Fig. 1. Medición computarizada del EIM a nivel de la ACC.

De la comparación de ambos métodos en cuanto a su eficacia para la determinación de la enfermedad aterosclerótica subclínica surge la necesidad de un empleo de ambos valores a la hora de realizar el informe en un paciente en particular. El EIM combinado, aunque es un método más laborioso para el técnico, aporta información de mayor valor pronóstico para enfermedad coronaria; por otro lado, el dato del EIM ACC es de mayor valor pronóstico para la enfermedad cerebrovascular.<sup>(24)</sup>

Los valores del EIM tomados como normales varían según la edad y sexo del paciente. Así una persona sana de 80 años presenta aproximadamente un EIM de 0,78 mm, mientras que un paciente con una hipercolesterolemia familiar pueda alcanzar este valor a los 40 años, estando indicado así en este último el inicio de la terapia hipolipemiente precoz y agresiva. En general, tanto para el EIM combinado como para el EIM ACC, un valor > 1 mm se toma como elevado.<sup>(25)</sup>

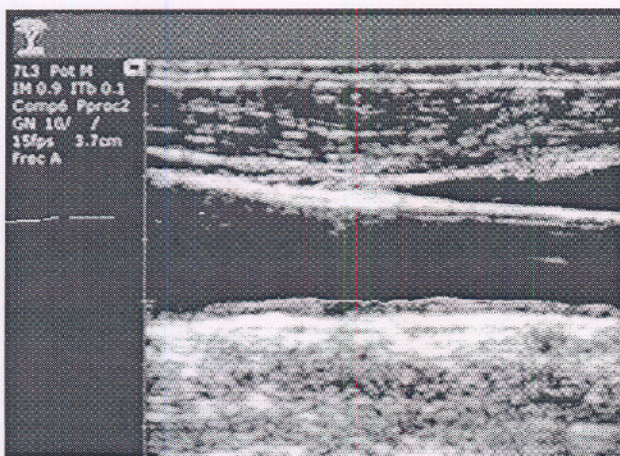


Fig. 2. Paciente con EIM ACC aumentado.

La presencia de placas ateroscleróticas, independientemente del EIM, se asocia fuertemente con la incidencia de enfermedad coronaria, cerebrovascular y arterial periférica,<sup>(26)</sup> siendo además un fuerte predictor de eventos cardiovasculares.<sup>(27)</sup> Su presencia aumenta el 4 a 6 veces el riesgo de eventos cardiovasculares

## EN SUMA

En personas asintomáticas de 45 años o mayores la medición del EIM aporta información adicional a la de los factores de riesgo. Dicho medición debería contemplar el valor del EIM combinado así como el EIM ACC. La presencia de placas ateroscleróticas carotíneas, independientemente del EIM es un fuerte predictor de enfermedad coronaria, cerebrovascular y arterial periférica, así como de sus complicaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Debbag R., Flu infection. Risks, complications and prevention, *Rev Esp Cardiol, Supl* 2004; 4:3G-6G.
2. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M y col. Carotid plaque area a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke* 2002;33:2916-2922.
3. De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A y col. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109[suppl III]:III-33–III-38.
4. Mancini J, M Dahlof B, Diez J. Surrogate markers for cardiovascular. structural markers. *Circulation* 2004;109[suppl IV]:IV-22–IV -30.
5. Bots ML, Evans G, Riley W y col. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke* . 2003;34:2985-2994.
6. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. 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 (6):483-94.
7. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, Rosamond WD, Evans G. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol.* 2000; 151(5):478-87.
8. 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(5):1432-7.
9. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 1998;128(4):262-9.
10. Kanfers SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima -media thickness measurements: a review. *Stroke.* 1997; (3):665-71.
11. Simon A, Garipey J, Chironi G y col. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002 Feb;20(2):159-169.
12. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR y col. 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;146:483–494.
13. Burke GL, Evans GW, Riley WA y col. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 1995;26:386-391



14. O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK Jr, y col. Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1991;22:1155-63.
15. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, y col. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* . 1999;340:14-22.
16. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ y col. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96:1432-1437
17. Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE y col. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2002; 23: 934-40.
18. Crouse JR III, Byington RP, Bond MG y col. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995;75:455-459.
19. Smilde TJ, Wissen SV, Wollersheim H y col. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomized doubleblind trial. *Lancet* 2001;357:577-581.
20. Blankenhorn DH, Seltzer RH, Crawford DW y col. Beneficial effects of colestipol -niacin therapy on carotid atherosclerosis: two and four year reduction of intima - media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 1993;88:20-28
21. de Groot E, Jukema JW, Montauban van Swijndregt AD y col. B -mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary angiographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol* 1998;31: 1561-1567.
22. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ y col. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*. 2002; 106:2055-2060.
23. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G y col, for the LIPID Trial Research Group. Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. *Circulation* 1998; 97:1784-1790.
24. Adams MR, Nakagomi A, Keech A, y col. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation* . 1995;92:2127-2134.
54. O'Leary DH, Polak JF, MD y col. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002;90(suppl):18L-21L.
25. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* . 1993; 87(suppl II):II- 56-II -65.
26. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA y col. Evaluation of the association between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case-control study. *Circulation* . 1990; 82:1230-1242.
27. Chan SY, Mancini GBJ, Kuramoto L y col. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* . 2003;42:1037-1043.