Modificación del grosor íntima-media carotídeo según factores de riesgo clásicos y síndrome metabólico con o sin inflamación

Mónica Acevedo, Pilar Arnaíz, Ramón Corbalán, Iván Godoy, Daniel Morales, Mónica Chalhub, Beatriz Guzmán, Carlos Navarrete, Ximena Berríos.

Departamentos de Enfermedades Cardiovasculares y Salud Pública,
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, y Departamento de Matemática,
Universidad del Bío Bío, Concepción

Recibido el 08 de junio de 2009, aceptado 21 de septiembre de 2009

Rev Chil Cardiol 2009; 28: 337-348

Resumen

El grosor íntima-media carotídeo (CIMT) es un marcador de aterosclerosis subclínica y eventos isquémicos cerebrales y coronarios. Si bien los valores normales promedio en Chile, han sido publicados, no existen datos locales de cómo se modifica el CIMT según la carga de factores de riesgo (FR) cardiovascular.

Objetivos: Analizar la modificación del CIMT según la carga de FR clásicos, presencia de síndrome metabólico (SMET) y SMET más inflamación.

Métodos: Hombres y mujeres de Santiago sin antecedente de eventos isquémicos previos, nivel socio económico medio, medio bajo y medio alto. En todos se realizó encuesta sobre antecedentes demográficos, FR cardiovascular, y medición de PA, IMC, cintura, y perfil lipídico, glicemia y proteína C-reactiva ultrasensible (ePCR) en ayuno. Para diagnóstico de SMET se usó NCEP ATPIII (2001), y para inflamación, ePCR > 2 mg/L (valor de corte de > riesgo por AHA). El CIMT se midió en carótida común derecha e izquierda con software MATH®.

Resultados: Se incluyeron en el análisis 999 sujetos (508 hombres), edad promedio 43.8 ± 11 años. La prevalencia de HTA fue 30%, dislipidemia 68%, tabaquismo 47%, y SMET 24%. El CIMT medio promedio fue 0.61 ± 0.1 mm y la ePCR promedio 2.22 mg/L. La modificación del CIMT medio (mm) según número de FR (edad > 45/55 hombre/mujer, diabetes, HTA, colesterol total > 200, HDL < 40/50, tabaquismo e historia familiar), fue la siguiente: 0 FR = 0.55 ± 0.08 ; 1-2 FR = 0.59 ± 0.091 ; ≥ 3 FR = 0.67 ± 0.12 ($p < 0.0001$). Asimismo, el CIMT aumentó según el puntaje de Framingham: <5% = 0.58 ± 0.09 ; 5-10% = 0.66 ± 0.11 ; >10-20% = 0.68 ± 0.11 ; >20% = 0.76 ± 0.14 ($p < 0.0001$). El CIMT fue significativamente mayor en los sujetos con SMET, y se incrementa en forma significativa cuando se adiciona ePCR > 2 mg/L. En el modelo de regresión múltiple, el CIMT se asocia en forma conjunta a Framingham ($p < 0.0001$) y SMET+ePCR > 2 ($p = 0.01$) ($r^2 = 0.19$ para modelo).

Conclusión: El CIMT aumenta según la carga de FR clásicos y en sujetos que presentan SMET. El aumento significativo de CIMT en los sujetos con SMET e inflamación (ePCR > 2), sugiere un aumento del riesgo aterosclerótico en ellos que deberá ser confirmado en estudios prospectivos con medición de eventos. Este estudio confirma la utilidad del CIMT para cuantificar carga de FR.

Palabras clave: Grosor íntima-media carotídeo, factores de riesgo cardiovascular.

Correspondencia: Dra. Mónica Acevedo B.
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares,
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 85, Primer Piso, Santiago Centro
Correo Electrónico: macevedo@med.puc.cl

Relation of Intima-Media Thickness, traditional Risk Factors and Metabolic Syndrome in subjects with or with inflammation

Carotid intima-media thickness (CIMT) is a marker for cerebral and coronary ischemic events. Normal values for CIMT in Chile have been published but the relation of CIMT to level of risk factors (RF) is unknown.

Aim. To analyze the relation of CIMT to level of traditional RF and the presence of metabolic syndrome (MS), with or without inflammation.

Methods. Males and females living in Santiago, Chile, with no prior history of ischemic events, of a low, medium or high socio-economic level, were studied. Demographic data, and presence of RF were obtained. Blood pressure, BMI, waist, blood lipids, blood glucose and US-CRP were measured in the fasting state. The presence of MS was defined by the NCEP-ATP III (2001) criteria. Inflammation was defined as US-CRP >2mg/L (the cutoff point for increased risk, according to the AHA). CIMT was measure in both carotid arteries using the MATH® software.

Results. 999 subjects (508 males), aged 43 ± 11 years old. The prevalence of hypertension (HT) was 30%, dyslipidemia 68%, tobacco use 47% and MS 24%. Mean CIMT was 0.61 ± 0.1 mm and US-PCR was 2.22 mg/L. CIMT according to number of RF - age > 45/55 (male/female), diabetes, HT, total cholesterol > 200 mg/dl, HDL < 40/50 mg/dl, tobacco use and family history- were: 0 RF: 0.55 ± 0.08 ; 1-2 RF: 0.59 ± 0.091 ; ≥ 3 RF: 0.67 ± 0.12 ($p < 0.0001$). CIMT according to Framingham scores was: < 5%: 0.58 ± 0.09 ; 5 - 10%: 0.66 ± 0.11 ; 10 - 20%: 0.68 ± 0.11 and > 20%: 0.76 ± 0.14 ($p < 0.0001$). CIMT was significantly greater in subjects with MS and more in the group with US-PCR > 2mg/L. In multiple regression analysis, CIMT was jointly associated to Framingham score ($p < 0.0001$) and presence of MS + US-PCR > 2 mg/L ($p = 0.01$) ($r^2 = 0.19$ for the model).

Conclusion. CIMT increases in relation to traditional RF load and the presence of MS. An increased atherosclerotic risk in subjects with MS+inflammation (US-PCR > 2 mg/L) should be confirmed by follow up studies of cardiovascular events. This study confirms the clinical value of CIMT measurement as and indication of RF load.

Key words: Carotid intima-media thickness, cardiovascular risk factors

Introducción

El grosor íntima-media carotídeo (CIMT) es un marcador de aterosclerosis subclínica. Es medido a través de una ultrasonografía carotídea, siendo un método seguro, no invasivo y reproducible¹. Numerosos estudios han demostrado que el CIMT se asocia a los factores de riesgo cardiovascular (CV) tradicionales²⁻⁵, y se ha postulado que la progresión del CIMT es igual al resultado de la respuesta de cada persona a su propia carga de factores de riesgo, independiente de si esta carga es leve o importante, o de su duración⁶. De esta manera, el CIMT da información directa de la progresión aterosclerótica a nivel de la pared arterial carotídea. Por otra parte, el CIMT se asocia, en forma independiente, a eventos CV y cerebrovasculares, como infarto al miocardio y accidente vascular encefálico isquémico, aún después de ajustar por los factores de riesgo tradicionales⁷.

Recientemente, Lorenz y cols.⁸ han confirmado esta asociación en un meta-análisis que incluyó ocho estudios y que reportó que el CIMT es un poderoso predictor de eventos vasculares.

El síndrome metabólico (SMET) se caracteriza por ser un conjunto de factores de riesgo que incluye adiposidad abdominal, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo y disglucemia^{9, 10}. Se ha demostrado que el SMET es un predictor de diabetes mellitus tipo 2¹¹, cardiopatía coronaria y mortalidad cardiovascular¹²⁻¹⁴. Algunos estudios han demostrado que la presencia de SMET se asocia a un aumento del CIMT^{15,16}. Por otro lado la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria. Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que la proteína C-reactiva ultrasensible (EPCR), marcador inflamatorio, es un predictor de eventos CV futuros, tanto en hombres¹⁷ como en mujeres¹⁸. Sin embargo, las opiniones han

sido controvertidas en cuanto al poder aditivo, más allá de los factores de riesgo tradicionales, de este marcador¹⁹. Por otro lado, análisis basados en curvas de sensibilidad-especificidad, muestran que su determinación no agrega mayor información pronóstica. Pero en estudios en que la EPCR se ha agregado como factor asociado al SMET, sobretodo en mujeres, la adición de este factor inflamatorio a sujetos con SMET, determina mayor riesgo de eventos CV¹⁸. Haffner y cols. han demostrado que la EPCR elevada es un factor de riesgo potente para el desarrollo de SMET y diabetes, y han sugerido que la determinación de EPCR debiera ser considerada como otro componente del llamado SMET^{11, 20, 21}.

En nuestro país no existen reportes de la asociación entre los factores de riesgo clásicos, puntaje de Framingham y CIMT. Dado que los valores de CIMT varían según la raza, es importante conocer si estas asociaciones se mantienen en nuestra población. Por otro lado, si bien existen algunos reportes de cómo se modifica el CIMT con la presencia o ausencia de SMET, éstos son escasos, y no existen datos publicados en la literatura de cómo cambia el CIMT en sujetos con ambos: SMET e inflamación.

El objetivo de este trabajo fue demostrar que, en sujetos chilenos, el CIMT aumenta según la agregación de factores de riesgo CV clásicos y en aquellos que tienen SMET pero, que en estos últimos, la presencia de inflamación subclínica, determina un CIMT aún mayor.

Métodos

Estudio transversal realizado en una población urbana de Santiago entre los años 2006 y 2007. La población fue seleccionada por el equipo de Salud Pública de la Universidad a través de un muestreo epidemiológico estratificado, que incluyó a adultos entre 20 y 70 años. Se incluyeron 3 estratos socio-económicos: bajo, medio-bajo y medio-alto del sector urbano de Santiago. Se excluyeron aquellos sujetos con antecedente de enfermedad aterosclerótica conocida, así como aquellos con antecedente de infección reciente, o enfermedades inflamatorias no infecciosas conocidas.

Recolección de Datos

Los sujetos fueron entrevistados en sus hogares a través de una encuesta, que incluía preguntas sobre antecedentes demográficos, nivel de educación, antecedentes médicos previos, factores de riesgo CV, nivel de actividad física y medicamentos actualizados. Luego, todos fueron citados al centro universitario, donde una enfermera universitaria les realizó las mediciones antropométricas, que incluyeron peso, talla, índice de masa corporal (IMC), cintura, cadera, y presión arterial sistólica y diastólica (PAS-PAD) después de 5 minutos de reposo, en 3 oportunidades (cada 3 minutos) con manguito braquial (según recomendaciones de JNC 7), y les realizó extracción de sangre venosa en ayunas, para determinación de exámenes de laboratorio: perfil lipídico, glicemia y proteína C-reactiva ultrasensible. Todos los sujetos fueron citados en una segunda oportunidad, dentro del plazo de 1 semana al centro universitario, para determinación del CIMT, oportunidad en que además fueron examinados por los médicos a cargo del estudio.

Se consideró hipertenso, a todo sujeto con diagnóstico médico de hipertensión arterial, con o sin tratamiento farmacológico y a aquellos sujetos con más de 2 determinaciones de presión arterial³ 140/90 mmHg. Se consideró dislipidémicos a aquellos sujetos con diagnóstico de hipercolesterolemia diagnosticada por médico, con o sin tratamiento farmacológico, y a aquellos con colesterol total > 200 mg/dL, y/o a aquellos con colesterol HDL < 40 en hombres y < 50 mg/L en mujeres, en el examen actual. Diabetes fue definida en aquellos con diagnóstico médico de diabetes con o sin tratamiento farmacológico, y aquellos que presentaron una glicemia de ayuno mayor de 126 mg/dL en este estudio.

Toda la información fue registrada en una base de datos, especialmente diseñada para el estudio.

Definición de Síndrome Metabólico y Puntaje de Framingham

Se utilizó la definición de SMET por NCEP ATP III²². Se definió como SMET si la persona tenía 3 o más de los siguientes criterios: a) presión arterial³ 130/85 mmHg; b) Triglicéridos ³ 150 mg/dL; c) colesterol HDL < 40 y < 50 mg/dL en hombres y

mujeres respectivamente; d) glicemia ≥ 100 mg/dL; e) circunferencia de cintura > 102 cm. en hombres y > 88 cm. en mujeres.

La determinación del puntaje de Framingham se realizó mediante las tablas de determinación del riesgo cardiovascular global a 10 años, y que incluyen puntaje para diabetes, publicadas por Wilson y cols en 1998²³.

Mediciones de laboratorio

Las muestras para perfil lipídico, glicemia y ePCR fueron obtenidas por punción venosa, con ayuno de 12 hrs. Su medición se realizó en el laboratorio central del hospital.

- a) Colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos: Fueron medidos usando los métodos enzimáticos estándar con reactivos ad-oct (analizador Yaci).
- b) Colesterol LDL: Fue calculado por fórmula de Friedewald.
- c) Glicemia: método glucosa oxidasa.
- d) ePCR: se midió ePCR ultrasensible por método nefelométrico (Nefelómetro Dade Behring BN II; Límite de detección 0.1 mg/L). Para evitar realizar mediciones en sujetos cursando infecciones, a todos los participantes se les recomendó diferir su evaluación, si 2 semanas previas a su citación habían cursado con algún cuadro infeccioso o inflamatorio. Se excluyeron los sujetos con ePCR > 10 mg/L (sugere de infección aguda). Así mismo, para el análisis estadístico se usó un valor de corte de ePCR > 2 mg/L, que corresponde al valor intermedio sugerido por CDC/AHA en el año 2003²⁴ como valor elevado de este marcador. Posteriormente, este valor de corte ha sido validado por estudios de eventos que han demostrado su valor predictivo.

Medición de Grosor Intima-Media Carotídeo (CIMT)

Se realizó según las recomendaciones del consenso en medición del grosor íntima-media carotídeo realizado en Mannheim 2004²⁵ y actualizado el año 2006²⁶, y todas las mediciones fueron realizadas por una sola sonografista, certificada para la medición de CIMT en un estudio previo²⁷. Para la medición del CIMT y placa se utilizó un equipo

Hewlett Packard Sonos 5500 con un transductor lineal de alta frecuencia (5-13 Mhz). La imagen se focalizó en la pared posterior de cada arteria carótida común, en áreas sin placas, donde se eligió un segmento de 1 cm., proximal a la bifurcación carotídea de cada lado. Se realizaron mediciones en cada carótida común en 3 sitios pre-establecidos: anterior, antero-medial y pósteromedial. Para la medición, se usó un software con detección automática de bordes (M'Ath® Std). Todas las mediciones se realizaron "off-line" y en fin de diástole. Se registró también la presencia o ausencia de placas carotídeas (protrusión en el lumen mayor al 50% del CIMT adyacente o CIMT > 1.5 mm). El valor de CIMT máximo y medio registrados correspondió al mayor valor de CIMT entre el lado derecho e izquierdo. Las mediciones se realizaron en forma ciega al resultado de los exámenes de sangre. Para efectos de análisis estadístico se utilizó sólo CIMT medio máximo. El coeficiente de variación intraoperador de nuestro grupo es de 3.8 %.

Análisis Estadístico

Para las Tablas 1 y 2 los resultados se expresan por media y desviación estándar. La EPCR se analizó en escala logarítmica en todas las comparaciones para corregir la asimetría de su distribución. Para la comparación de CIMT entre distintos grupos se ocupó ANOVA y regresión lineal múltiple. Las correlaciones en Tabla 3 corresponden a correlaciones parciales, interpretables como porcentaje de la varianza explicada por cada variable después de ajustar por edad y sexo. Los cálculos de Odds Ratio (OR) para CIMT elevado (Tabla 4) se basan en modelos de regresión logística, ocupando como respuesta CIMT > 0.67 mm., correspondiente al percentil 75 de la muestra. Los gráficos en Figuras 1, 2 y 3 son de tipo Box & Whisker, donde la línea central representa la mediana, la caja el rango intercuartil y los extremos las observaciones mínima y máxima no consideradas como "fuera de rango" (Tukey JW. "Exploratory Data Analysis", 1977).

Tabla 1: Variables demográficas, prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, medidas antropométricas, perfil lipídico, ePCR y grosor íntima-media carotídeo en la población estudiada, por sexo (valores expresados como promedio $\pm$ desviación estándar o porcentaje)

	Total (n=999)	Hombres (n=508)	Mujeres (n=491)
Edad	43.8 $\pm$ 10.9	43.7 $\pm$ 10.9	43.9 $\pm$ 11.0
Hipertensión Arterial %	30	32	27.6
Dislipidemia %	68	62	75.1
Diabetes %	12	13	11.6
Tabaquismo %	47	48	45.2
S. Metabólico %	24	21	27.7
IMC (kg/m ²)	27.8 $\pm$ 4.9	27.6 $\pm$ 3.9	28.1 $\pm$ 5.7
Colesterol Total (mg/dl)	201.3 $\pm$ 40.1	200.1 $\pm$ 39.7	202.6 $\pm$ 40.5
Colesterol HDL(mg/dl)	49.5 $\pm$ 12.5	46.1 $\pm$ 11.0	53.0 $\pm$ 13.0
Colesterol LDL(mg/dl)	120.6 $\pm$ 33.1	119.5 $\pm$ 33.2	121.8 $\pm$ 32.9
Triglicéridos(mg/dl)	156.4 $\pm$ 107.0	174.3 $\pm$ 117.1	137.7 $\pm$ 91.9
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	121.2 $\pm$ 20.6	123.5 $\pm$ 19.7	118.9 $\pm$ 21.3
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	79.3 $\pm$ 12.5	82.0 $\pm$ 12.1	76.5 $\pm$ 12.3
IMT medio máximo (mm)	0.61 $\pm$ 0.1	0.62 $\pm$ 0.1	0.60 $\pm$ 0.1
ePCR (mg/L)	2.22 $\pm$ 2.2	1.90 $\pm$ 1.9	2.56 $\pm$ 2.4

Tabla 2: Grosor íntima-media carotídeo según edad y sexo. (Valores expresados en mm, como promedio $\pm$ desviación estándar)

Edad (años)	IMT (mm)		
	Total (N=999)	Hombres (N=508)	Mujeres (N=491)
>20-30 (n=148)	0.52 $\pm$ 0.05	0.53 $\pm$ 0.05	0.51 $\pm$ 0.05
>30-40 (n=256)	0.57 $\pm$ 0.07	0.58 $\pm$ 0.07	0.55 $\pm$ 0.06
>40-50 (n=287)	0.62 $\pm$ 0.10	0.62 $\pm$ 0.08	0.62 $\pm$ 0.11
>50-60 (n=240)	0.67 $\pm$ 0.10	0.69 $\pm$ 0.11	0.65 $\pm$ 0.09
>60-70 (n=68)	0.74 $\pm$ 0.11	0.74 $\pm$ 0.11	0.74 $\pm$ 0.11

Tabla 3: Correlaciones de Pearson (R) parciales, ajustadas por edad y sexo entre Grosor íntima-media carotídeo, Factores de Riesgo y log ePCR

	R	p
Edad	0.59	<0.0001
IMC	0.18	<0.0001
Circunferencia cintura	0.16	<0.0001
Presión Arterial Sistólica	0.28	<0.0001
Presión Arterial Diastólica	0.20	<0.0001
Colesterol Total	0.12	<0.001
Triglicéridos	0.10	<0.01
Glicemia	-0.05	NS
Colesterol LDL	0.12	<0.001
Colesterol HDL	-0.11	<0.001
log (ePCR)	0.25	<0.001

Tabla 4: Riesgo de Grosor íntima-media carotídeo elevado (> al percentil 75): A) sin ajustar y B) en forma conjunta (multivariado)

A)

Variable	OR (I.C. 95%)
Edad	1.14 (1.12-1.16)
Puntaje de Framingham	1.13 (1.10-1.16)
Síndrome Metabólico	2.61 (2.23-3.05)
log ePCR	1.41 (1.21-1.65)
ePCR>2 mg/L	1.65 (1.21-2.24)
S. Metabólico + ePCR>2 mg/L	3.81 (2.57-5.69)

B)

Variable	OR (I.C. 95%)
P. Framingham	1.12 (1.08-1.15)
S. Metabólico + ePCR>2 mg/L	1.76 (1.10-2.82)

Figura 1: Grosor Intima-Media Carotídeo según número de Factores de Riesgo Cardiovascular. (Gráfico Box & Whisker, donde la línea central representa la mediana, la caja el rango intercuartil y los extremos las observaciones mínima y máxima).

Figura 2: Grosor Intima-Media Carotídeo según Puntaje de Framingham (Gráfico Box & Whisker, donde la línea central representa la mediana, la caja el rango intercuartil y los extremos las observaciones mínima y máxima)

Figura 3: Grosor Intima-Media Carotídeo en Relación a Síndrome Metabólico y Proteína C-Reactiva (N = 944 pacientes con EPCR ≤ 10 mg/L) (Gráfico Box & Whisker: la línea central representa la mediana, la caja el rango intercuartil y los extremos las observaciones mínima y máxima).

Resultados

Se estudiaron 1.091 sujetos, de los cuales 999 se incluyeron en el análisis estadístico (508 hombres y 491 mujeres). Se excluyeron 81 sujetos con enfermedad aterosclerótica previa y 11 sujetos con antecedente de enfermedad inflamatoria. Así mismo, para el análisis de los sujetos con SMET, se incluyeron en el análisis sólo los que tenían ePCR ≤ 10 mg/L ($n=944$).

La edad media del grupo fue 43.8 ± 10.9 años. La prevalencia de hipertensión fue de 30%, dislipidemia 68%, diabetes 12%, tabaquismo activo 47% y 17% de los sujetos tenía antecedente familiar de cardiopatía coronaria. La prevalencia de SMET en esta muestra fue de 24%. En la Tabla 1 se muestran las distintas prevalencias de factores de riesgo, como los valores de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, y EPCR, según sexo. Los valores de ePCR fueron significativamente mayores en las mujeres ($p<0.0001$).

El CIMT medio promedio de la muestra fue 0.61 ± 0.1 mm. En hombres, el CIMT medio fue de 0.62 ± 0.1 mm y en mujeres de 0.60 ± 0.1 mm. Se detectó presencia de placa aterosclerótica en el 13.7% de los sujetos, sin diferencias por sexo. En la tabla 2 se muestran los valores promedio de CIMT según edad (en intervalos cada 10 años), y según sexo. El CIMT se correlacionó en forma directa y significativa a la edad, IMC, cintura, PA sistólica y diastólica, colesterol total, LDL, EPCR, y triglicéridos, e inversamente con el colesterol HDL (Tabla 3).

El CIMT aumentó en forma significativa según el número de factores de riesgo. Los factores de riesgo que se consideraron fueron: edad > 45 en hombres y > 55 años en mujeres, presencia de diabetes, hipertensión arterial, colesterol total > 200 mg/L, colesterol HDL < 40 en hombres y < 50 mg/L en mujeres, tabaquismo activo e historia familiar de cardiopatía coronaria (familiar directo hombre < 55 y/o mujer < 65 años). El CIMT medio promedio según el número de factores de riesgo fue: con 0 factor de riesgo = 0.55 ± 0.08 mm; 1 - 2 factores de riesgo = 0.59 ± 0.09 mm, y en los con 3 o más factores = 0.67 ± 0.12 mm, con un valor $p < 0.0001$ para la tendencia (ANOVA). En la figura 1 se graficó el cambio de CIMT según el

número de factores de riesgo, pero usando mediana y rango intercuartil (Gráfico Box & Whisker).

Así mismo, el CIMT aumentó en forma significativa según el puntaje de Framingham: sujetos con puntaje de Framingham entre 0-5% presentaron un CIMT promedio de 0.58 ± 0.09 mm; los con puntaje > 5 -10%, presentaron un CIMT de 0.66 ± 0.11 ; los con puntaje > 10 -20% un CIMT de 0.68 ± 0.11 , y finalmente, los con puntaje Framingham $> 20\%$ un CIMT de 0.76 ± 0.14 mm ($p<0.0001$, para la tendencia). En la Figura 2 se muestra la misma información usando medianas y rango intercuartil.

El cambio en el CIMT en la población según la presencia de SMET se observa en la figura 3, expresado como mediana y rango intercuartil (Gráfico Box & Whisker). En los sujetos sin SMET ($n=713$), el CIMT medio promedio fue significativamente menor que en los sujetos con SMET (0.60 ± 0.1 mm versus 0.66 ± 0.12 mm, respectivamente, $p<0.0001$). En la figura 3 se puede apreciar que cuando se dividieron los sujetos con SMET en aquellos con o sin inflamación subclínica determinada por ePCR > 2 y ≤ 2 mg/L, se ve que el CIMT es significativamente mayor en los sujetos con SMET + ePCR > 2 . Los valores de CIMT promedio en esos grupos fueron: (SMET + ePCR ≤ 2) = 0.63 ± 0.10 mm, y en los (SMET + ePCR > 2) = 0.69 ± 0.13 mm. Tanto en mujeres como en hombres se dieron los mismos resultados, no encontrándose diferencias significativas por sexo en la relación SMET y CIMT.

En el modelo de regresión lineal múltiple, el CIMT se asoció en forma significativa y en forma conjunta con Puntaje de Framingham ($p < 0.0001$) y (SMET + ePCR > 2) ($p= 0.01$; $R^2= 0.19$ para el modelo).

La Tabla 4 muestra los riesgos crudos (odds ratio) de tener un CIMT elevado (superior a 0.67 mm, percentil 75 de la muestra) en función de los distintos factores de riesgo considerados. En forma conjunta (multivariada), el CIMT elevado se asocia al puntaje de Framingham (OR = 1.12; IC = 1.08-1.15) y SMET + ePCR > 2 (OR = 1.76; IC = 1.10-2.82).

Discusión

En este estudio, en sujetos chilenos, hemos demostrado que el CIMT aumenta según la carga de factores de riesgo CV tradicionales y el puntaje de

Framingham. Así mismo, el CIMT aumenta en forma significativa en los sujetos que presentan SMET, y cuando el SMET está presente y se asocia a niveles elevados de EPCR (inflamación subclínica), el CIMT es aún mayor, sugiriendo un aumento del riesgo ateroesclerótico. Este estudio confirma la utilidad del CIMT para cuantificar carga de factores de riesgo CV en nuestro medio.

Numerosos estudios han confirmado que el CIMT aumenta según el número de factores de riesgo²⁻⁵, sin embargo, éste es el primer estudio en nuestro país que lo reporta. La importancia de estos resultados radica en que la medición de CIMT es un marcador de aterosclerosis subclínica, y por lo tanto, ayudaría a categorizar mejor el riesgo CV de cada individuo, sobretodo en sujetos en riesgo intermedio, como lo ha sugerido la Sociedad Americana de Cardiología¹. Recientemente, fueron publicados los valores normales de CIMT en distintas ciudades latinoamericanas²⁷, incluyendo Santiago, y quedó claro con ese reporte, que los valores de CIMT son sustancialmente distintos según la región estudiada. Por ello, es importante lo que se reporta en este estudio, que si bien los valores de CIMT en chilenos son menores en términos absolutos a los de estudios en USA o Europa, el CIMT en nuestro país se asocia a los factores clásicos de riesgo CV, como son la edad, el IMC, el colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos, en forma semejante al de esas otras regiones americanas o europeas. Estos resultados apoyarían el uso de CIMT por los clínicos en forma rutinaria.

Así mismo, se demostró que el CIMT aumenta según aumenta el riesgo medido por el puntaje de Framingham. Si bien es cierto, esto podría parecer obvio, no lo es. En este estudio nosotros usamos las ecuaciones de Framingham publicadas por Wilson y cols. en 1998²³, y que incluyen la diabetes como un factor más. La diferencia entre este puntaje versus la suma cruda de los factores, como se hizo primariamente (Figura 1), es que en el puntaje global de Framingham se realiza una categorización de cada variable, incluyendo la intensidad de alteración de cada factor de riesgo. La importancia de que el CIMT aumente según el puntaje de Framingham queda demostrado en nuestros resultados por el riesgo (odds) de Framingham de 1.13 para CIMT elevado: esto significa que por cada unidad de puntaje de

Framingham, el riesgo de tener CIMT elevado (> percentil 75) aumenta aproximadamente un 13% por cada punto adicional de Framingham, o sea es muy alto. Es decir, un puntaje de Framingham entre 10% y 20%, que corresponde a un riesgo intermedio, casi duplicaría el riesgo de aterosclerosis subclínica en nuestra población santiaguina. Esto tiene importancia por 2 razones: a) porque a pesar de que el puntaje de Framingham es muy usado para estimar el riesgo CV, la evidencia sugiere que su capacidad predictiva es más bien baja, especialmente en los grupos con riesgo (<10%), lo que apoyaría el uso de CIMT en esos pacientes, y 2) porque hoy ha sido demostrado que el CIMT es un buen predictor de eventos CV, y sobretodo cerebrovasculares, como lo demostró recientemente el estudio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)²⁸. Esta estrecha asociación entre CIMT y riesgo de Framingham ha sido también demostrada, y muy recientemente, por Karim y cols²⁹, pero en un número menor de sujetos.

Uno de los objetivos primarios de nuestro estudio era determinar la asociación entre presencia de SMET y aterosclerosis subclínica. Los cardiólogos hemos sido ampliamente criticados por insistir en el llamado riesgo cardiometabólico, ya que según muchos investigadores, el SMET es sólo la suma de factores de riesgo individuales, y, por lo tanto, no tendría sentido hablar del mismo. Numerosos estudios, han demostrado que el síndrome como tal, confiere más riesgo CV que la suma de los factores individuales. Los estudios de Isomaa y cols.¹², Lakka y cols.¹³ y otros¹⁴, así lo han demostrado. Nuestros resultados, en cierto modo apoyarían esta última aseveración: el CIMT fue significativamente mayor en los sujetos con SMET versus los sin SMET en población santiaguina. Y más aún, cuando estos sujetos con SMET además presentaban EPCR elevada, el CIMT era mucho mayor. ¿Por qué, desde el punto de vista clínico, creemos que esto podría ser importante? El SMET, aún, no es considerado una condición de riesgo o "enfermedad" por muchos clínicos. Muchos sujetos que califican para SMET sólo tienen una disglucemia leve, obesidad abdominal e hipertrigliceridemia, que en sentido estricto, no los califica con ningún factor de riesgo clásico que les confiera mayor riesgo CV. Sin embargo, el hallazgo de un CIMT más elevado, es decir, riesgo de

aterosclerosis subclínica, podría llevarnos a ser más agresivos en la intervención de estos pacientes. Desde el punto de vista de riesgo CV futuro, independiente de la edad, el tener SMET, o SMET + EPCR alta, confirió, en las personas de este estudio, un riesgo de casi 2 veces de tener un CIMT elevado. Con respecto al riesgo que conferiría la EPCR en este contexto, es importante considerar que ya, por sí sola, la EPCR elevada da mayor riesgo, no sólo de eventos CV, como ha sido demostrado por Ridker y cols.^{17, 18}, sino que también de mayor aterosclerosis subclínica³⁰ y diabetes^{11, 20}. El efecto potenciador de CIMT elevado en sujetos con SMET e inflamación, debiera ser investigado a futuro. Páramo y cols.³¹ investigaron la relación de CIMT y distintos marcadores inflamatorios, incluyendo EPCR, pero encontraron una débil asociación con EPCR, a diferencia de nuestros resultados. Estos autores, además, no reportaron sobre la asociación SMET e inflamación. Chen y cols.³⁰ publicaron sobre la relación de SMET, CIMT y EPCR, pero demostraron que el SMET sólo se asociaba a CIMT en mujeres, y la EPCR sólo confería más riesgo de placa carotídea en los hombres. En este sentido, el presente trabajo agrega información sobre la relación entre aterosclerosis subclínica, inflamación y SMET.

Finalmente, queremos destacar que nuestros resultados no pretenden subestimar la tremenda utilidad del uso del puntaje de Framingham para estimación del riesgo CV, particularmente, cuando se

evalúan poblaciones. Sólo queremos poner énfasis en las nuevas herramientas disponibles para la detección de aterosclerosis precoz, para lograr así una intervención individual más oportuna en los sujetos de riesgo intermedio o en aquellos de bajo riesgo, pero que pudieran estar subestimados por este puntaje. Así mismo, queremos destacar la importancia de la intervención precoz sobre la epidemia de SMET en nuestro país, que afecta no sólo a los adultos sino también a nuestros niños³².

Limitaciones

Nuestro estudio tiene limitaciones. Primero, corresponde a un estudio transversal, donde no se puede hablar de causalidad. La población estudiada es relativamente joven, sin representación de adultos > 70 años. Por otra parte, no se realizó ajuste por uso de medicamentos. Si bien estos fármacos pudieran haber influido en la relación de CIMT con los factores de riesgo, el SMET y la EPCR, lo más probable es que hubieran atenuado las relaciones encontradas, de manera que no invalidan los resultados. Finalmente, para demostrar si el riesgo aterosclerótico de eventos CV, determinado por el CIMT, aumenta más en aquellos sujetos con más factores de riesgo, o con SMET e inflamación, se necesita seguir a estos sujetos en forma prospectiva para medir eventos CV duros.

Referencias

1. SMITH SC JR, GREENLAND P, GRUNDY SM. AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. American Heart Association. Circulation 2000; 101: 111-116.
2. 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: 483-494.
3. MANNAMI T, KONISHI M, BABA S, NISHI N, TERAOKA A. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. Stroke 1997; 28: 518-525.
4. O'LEARY DH, POLAK JF, KRONMAL RA, KITTLNER SJ, BOND MG, WOLFSON SK JR, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. Stroke 1992; 23: 1752-1760.
5. POLI A, TREMOLI E, COLOMBO A, SIRTORI M, PIGNOLI P, PAOLETTI R. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. Atherosclerosis 1988; 70: 253-261.
6. HODIS HN, MACK WJ, LABREE L, SELZER RH, LIU CR, LIU CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. Ann Intern Med 1998; 128: 262-269.
7. 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.
8. LORENZ MW, MARKUS HS, BOTS ML, ROSVALL M, SITZER M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-467.
9. ALBERTI KG, ZIMMET P, SHAW J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.
10. ECKEL RH, GRUNDY SM, ZIMMET PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428.
11. HAFFNER SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 97: 3A-11A.
12. ISOMAA B, ALMGREN P, TUOMI T, FORSEN B, LAHTI K, NISSEN M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.
13. LAKKA HM, LAAKSONEN DE, LAKKA TA, NISKANEN LK, KUMPUSALO E, TUOMILEHTO J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
14. MALIK S, WONG ND, FRANKLIN SS, KAMATH TV, L'ITALIEN GJ, PIO JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245-1250.
15. IGLSEDER B, CIP P, MALAIMARE L, LADURNER G, PAULWEBER B. The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stroke* 2005; 36: 1212-1217.
16. SIPILA K, MOILANEN L, NIEMINEN T, REUNANEN A, JULA A, SALOMAA V, et al. Metabolic syndrome and carotid intima media thickness in the Health 2000 Survey. *Atherosclerosis* 2009; 204: 276-81.
17. RIDKER PM, CUSHMAN M, STAMPFER MJ, TRACY RP, HENNEKENS CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
18. RIDKER PM, BURING JE, COOK NR, RIFAI N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-397.
19. DANESH J, WHEELER JG, HIRSCHFIELD GM, EDA S, EIRIKSDOTTIR G, RUMLEY A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-1397.
20. HANLEY AJ, FESTAA, D'AGOSTINO RB JR, WAGENKNECHT LE, SAVAGE PJ, TRACY RP, et al. Metabolic and inflammation variable clusters and prediction of type 2 diabetes: factor analysis using directly measured insulin sensitivity. *Diabetes* 2004; 53: 1773-1781.
21. SATTAR N, GAW A, SCHERBAKOVA O, FORD I, O'REILLY DS, HAFFNER SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-419.
22. Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
23. WILSON PW, D'AGOSTINO RB, LEVY D, BELANGER AM, SILBERSHATZ H, KANNEL WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
24. PEARSON TA, BROWN WV, DONATO K, FRANKLIN FA, JR., LUEPKER RB, MCBRIDE PE, et al. Lipids. Workshop IV. AHA Prevention Conference III. Behavior change and compliance: keys to improving cardiovascular health. *Circulation* 1993; 88: 1397-1401.
25. TOUBOUL PJ, HENNERICI MG, MEAIRS S, ADAMS H, AMARENCO P, DESVARIEUX M, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 346-349.
26. TOUBOUL PJ, HENNERICI MG, MEAIRS S, ADAMS H, AMARENCO P, BORNSTEIN N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75-80.
27. SCHARGRODSKY H, HERNANDEZ-HERNANDEZ R, CHAMPAGNE BM, SILVA H, VINUEZA R, SILVA AYCAGUER LC, et al. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008; 121: 58-65.
28. FOLSOM AR, KRONMAL RA, DETRANO RC, O'LEARY DH, BILD DE, BLUEMKE DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* 2008; 168: 1333-1339.
29. KARIM R, HODIS HN, DETRANO R, LIU CR, LIU CH, MACK WJ. Relation of framingham risk score to subclinical atherosclerosis evaluated across three arterial sites. *Am J Cardiol* 2008; 102: 825-830.
30. CHEN PC, CHIEN KL, HSU HC, SU TC, CHANG CW, SUNG FC, et al. C-reactive protein and the metabolic syndrome correlate differently with carotid atherosclerosis between men and women in a Taiwanese community. *Metabolism* 2008; 57: 1023-1028.
31. PARAMO JA, ORBE J, BELOQUI O, COLINA I, BENITO A, RODRIGUEZ JA, et al. Association of age, inflammatory markers and subclinical atherosclerosis in subjects free from cardiovascular disease. *Med Clin (Barc)* 2008; 131: 361-366.

32. BURROWS R, BURGUENO M, LEIVA L, CEBALLOS X, GUILLIER I, GATTAS V, et al. Cardiovascular risk and metabolic profile in obese children and adolescents with low insulin sensitivity. Rev Med Chil 2005; 133: 795-804.