

## Asociación de la disfunción endotelial y el grosor mediointimal carotídeo con los factores de riesgo coronario en pacientes sin evidencia clínica de aterosclerosis

Raquel Campuzano<sup>a</sup>, José L. Moya<sup>a</sup>, Alberto García-Lledó<sup>a</sup>, Luisa Salido<sup>a</sup>, Gabriela Guzmán<sup>a</sup>, Juan P. Tomas<sup>a</sup>, Paz Catalán<sup>a</sup>, Alfonso Muriel<sup>b</sup> y Enrique Asín<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Enfermedades del Corazón. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. <sup>b</sup>Unidad de Bioestadística Clínica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

**Introducción y objetivos.** La disfunción endotelial y el aumento del grosor mediointimal carotídeo son fenómenos tempranos en el desarrollo de la aterosclerosis, que pueden estudiarse de forma incruenta por ecocardiografía. Se pretende analizar la función endotelial, el grosor mediointimal carotídeo y la correlación entre ambos parámetros con los factores de riesgo coronario en pacientes sin evidencia clínica de aterosclerosis.

**Pacientes y método.** Se incluyeron 52 sujetos, 13 sin ningún factor de riesgo coronario y 39 con al menos un factor de riesgo coronario. Se les realizó una medición ecocardiográfica de la vasodilatación dependiente del endotelio en la arteria braquial y del grosor mediointimal en la carótida común.

**Resultados.** En comparación con los sujetos sin factores de riesgo coronario, los pacientes con factores de riesgo presentaron una disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio:  $11,98 \pm 4,61\%$  frente a  $2,77 \pm 2,57\%$ , ( $p < 0,0001$ ; diferencia de medias del  $9,21\%$  con un IC del 95% de  $6,33-12,07$ ), y un aumento del grosor mediointimal carotídeo de  $0,085 \pm 0,024$  cm frente a  $0,057 \pm 0,014$  cm ( $p = 0,0002$ ; diferencia de medias de  $0,028$  cm con un IC del 95% de  $0,017-0,04$ ). Se obtuvo una correlación estadísticamente significativa entre el grosor mediointimal carotídeo y la vasodilatación dependiente del endotelio ( $r = -0,357$ ;  $p < 0,01$ ). En el análisis de regresión lineal múltiple, el grosor mediointimal carotídeo dependía de la edad y de la presencia de hipertensión arterial, mientras que la vasodilatación dependiente del endotelio lo hacía de la presencia de hipertensión, tabaquismo y dislipemia.

**Conclusiones.** En pacientes sin evidencia clínica o complicaciones ateroscleróticas pero con factores de riesgo coronario, la función endotelial es peor y el grosor mediointimal carotídeo es mayor que en pacientes sin ellos. Además, existe una asociación lineal negativa entre la vasodilatación dependiente del endotelio y el grosor mediointimal.

**Palabras clave:** *Disfunción endotelial. Grosor mediointimal. Factores de riesgo cardiovascular.*

Correspondencia: Dr. J.L. Moya Mur.  
Laboratorio de Ecocardiografía, 3.ª izqda.  
Hospital Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar, km 9,100. 28034. Madrid. España.  
Correo electrónico: jmoya@hrc.insalud.es

Recibido el 3 de junio de 2002.

Aceptado para su publicación el 11 de febrero de 2003.

### Endothelial Dysfunction and Intima-Media Thickness in Relation to Cardiovascular Risk Factors in Patients without Clinical Manifestations of Atherosclerosis

**Introduction.** Endothelial dysfunction and increased intima-media thickness are early findings in the development of atherosclerosis that can be assessed non-invasively by echography. The aim of this study was to investigate endothelial function and intima-media thickness, and the relation between these processes and cardiovascular risk factors in patients without clinical atherosclerosis.

**Patients and method.** Fifty-two subjects were studied, 39 with one or more cardiovascular risk factors and 13 with none. Vascular echography was performed to analyze endothelium-dependent vascular dilatation in the brachial artery and intima-media thickness in the common carotid artery.

**Results.** Compared to patients without risk factors, patients with cardiovascular risk factors more frequently had impaired vascular dilatation after ischemia,  $11.98 \pm 4.61\%$  vs  $2.77 \pm 2.57\%$ , ( $P < 0.001$ ; mean difference =  $9.21\%$ , 95% CI of the difference  $6.33-12.07\%$ ) and a greater intima-media thickness,  $0.085 \pm 0.024$  cm vs  $0.057 \pm 0.014$  cm ( $P < 0.0001$ ; mean difference =  $0.028$  cm, 95% CI of the difference,  $0.017-0.04$  cm). There was a significant negative correlation between intima-media thickness and endothelial dysfunction ( $r = -0.357$ ;  $P < 0.01$ ). Linear regression analysis showed that intima-media thickness was independently related to age and the presence of hypertension, while endothelial function was related only with the presence of hypertension, smoking, and hyperlipoproteinemia.

**Conclusions.** In patients without clinical atherosclerotic disease, cardiovascular risk factors were associated with impaired endothelial function and increased intima-media thickness. There was a negative correlation between endothelial-dependent vascular dilatation and intima-media thickness.

**Key words:** *Endothelial dysfunction. Intima-media thickness. Cardiovascular risk factors.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

**ABREVIATURAS**

GMI: grosor mediointimal.  
 VDE: vasodilatación dependiente del endotelio o dilatación mediada por flujo.  
 VDNitro: vasodilatación mediada por nitroglicerina o vasodilatación independiente del endotelio.  
 IAM: infarto agudo de miocardio.  
 DE: desviación estándar.  
 PA: presión arterial.

**INTRODUCCIÓN**

La aterosclerosis es una enfermedad de afección sistémica. Estudios recientes han demostrado la relación entre la disfunción endotelial periférica y la presencia de enfermedad coronaria<sup>1</sup>. De hecho, se considera que la disfunción endotelial es un fenómeno temprano en el desarrollo de la aterosclerosis, reflejando un cambio funcional previo a los cambios morfológicos que ocurren en la misma<sup>2,3</sup>. Por otra parte, uno de los cambios morfológicos característicos de la aterosclerosis es el incremento del grosor mediointimal carotídeo (GMI), de forma que, epidemiológicamente, el incremento del GMI se ha correlacionado ampliamente con la enfermedad cardiovascular<sup>4,6</sup>. En los últimos años ha existido un gran interés por el análisis de estos marcadores tempranos de aterosclerosis y su utilidad clínica. Algunos autores incluso los proponen como futuros marcadores de riesgo<sup>7</sup>.

Tanto la disfunción endotelial de las arterias periféricas como el GMI carotídeo pueden ser estudiados por técnicas no invasivas, como la ecocardiografía. Dado que la disfunción endotelial y el aumento del grosor mediointimal son aspectos relacionados entre sí, pero que analizan formas diferentes del proceso aterosclerótico, su detección temprana podría tener consecuencias en una prevención primaria más dirigida e intensa. Existen algunos estudios que relacionan la disfunción endotelial y el GMI carotídeo<sup>8,9</sup> en pacientes con aterosclerosis demostrada o enfermedad coronaria. Sin embargo, según nuestro conocimiento no se ha estudiado simultáneamente el comportamiento de la función endotelial y el GMI ante la presencia de factores de riesgo coronario en pacientes sin evidencia clínica de enfermedad arteriosclerótica, ni la correlación entre ambos parámetros. Si bien es de suponer un comportamiento semejante al de los pacientes con aterosclerosis clínica, la evidencia de alteraciones en ambos parámetros podría constituir una forma no invasiva de detección temprana de un proceso aterosclerótico que permanece asintomático muchos años antes de manifestarse clínicamente, y convertirse en un marcador de riesgo de dicho proceso, con sus implicaciones pronósticas a largo plazo.

**OBJETIVOS**

Este estudio pretende: *a)* analizar si existe una afección de la función endotelial periférica y del GMI en pacientes con factores de riesgo coronario sin evidencia clínica de aterosclerosis o complicaciones de la misma, y *b)* analizar la relación de la disfunción endotelial y el aumento del GMI carotídeo entre sí y con los factores de riesgo en dichos pacientes.

**PACIENTES Y MÉTODO**

Se incluyeron 52 sujetos con una edad media de  $55,77 \pm 14,96$  años, sin diferencias en la distribución por sexos. Los pacientes fueron remitidos desde las consultas externas del servicio de cardiología de nuestro hospital, tras ser revisados por el cardiólogo. Se seleccionó a los pacientes que presentaban factores de riesgo coronario sin clínica cardiológica o con molestia torácica osteomuscular. Ante cualquier diagnóstico previo o sospecha de enfermedad aterosclerótica, el paciente era excluido del estudio. Dado que el objetivo del trabajo pretende aplicar técnicas no invasivas en situaciones de práctica clínica real en la consulta general, no se consideró indicado el estudio invasivo coronariográfico o angiográfico para excluir la presencia de aterosclerosis asintomática, dado que no se creyó relevante para las conclusiones del trabajo. De los 52 sujetos, 13 (25%) no presentaban ningún factor de riesgo coronario, con una edad media de  $44,92 \pm 11,41$  años, siendo un 53,8% varones. Los restantes 39 pacientes (75%) presentaban al menos un factor de riesgo coronario, con una edad media de  $59,38 \pm 14,33$  años, siendo un 48,7% varones.

Se definió como hipertenso a aquel paciente diagnosticado como tal y/o en tratamiento antihipertensivo durante al menos el año previo a la inclusión en el estudio y hasta la actualidad, y como dislipémico a aquel paciente con diagnóstico previo, cifras de colesterol totales mayores de 250 mg/dl o de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) mayores de 160 mg/dl documentadas o en tratamiento hipolipemiante actual. Con el fin de valorar los hábitos tabáquicos bien establecidos, se incluyó como fumador al paciente con un consumo de 10 o más cigarrillos al día durante el último año, sin reclutar a fumadores ligeros o esporádicos. Por último, se consideró diabético a aquel paciente con criterios de diabetes según la Asociación Americana de Diabetes<sup>10</sup>.

Se incluyó a 13 pacientes (25%) sin ningún factor de riesgo coronario (considerados como los factores de riesgo modificables, es decir: diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión o tabaquismo), 23 pacientes (44%) con un solo factor de riesgo coronario y 16 (31%) con más de un factor de riesgo. En las tablas 1 y 2 se resume la distribución de variables relevantes desde el punto de vista cardiovascular de la muestra.

TABLA 1. Distribución de las variables relevantes en la muestra (I)

	n	%
Sexo (varón)	26	50,0
Tabaquismo	8	15,4
Hipercolesterolemia	18	34,6
Hipertensión	24	46,2
Diabetes	5	9,6

TABLA 2. Distribución de las variables relevantes en la muestra (II)

	Media	DT	Mínimo	Máximo
Edad	55,77	14,96	26	79
Años tabaquismo	2,88	8,56	0	40
N.º cigarrillos	4,73	11,47	0	40
Colesterol total	209,71	42,40	105	316
cHDL	56,35	17,38	31	129
cLDL	128,45	39,48	42	222
Cifra de triglicéridos	125,79	105,76	38	770
PAS	130,48	18,72	90	770
PA	79,13	11,80	50	110
Glucemia basal	99,04	26,99	56	233
Riesgo cardiovascular	11,82	12,65	0,10	45,20

DT: desviación típica; cHDL: colesterol de las HDL; cLDL: colesterol de las LDL; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica.

Globalmente, el consumo de cigarrillos medio entre los fumadores fue de  $30 \pm 9,64$  cigarrillos/día, con una media de  $24 \pm 10,4$  años de hábito tabáquico. De los 24 pacientes hipertensos, el 29% no recibía fármacos antihipertensivos. Entre los tratados, los fármacos más utilizados fueron los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, diuréticos y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (con un 17,6% de utilización en cada grupo), seguidos de bloqueadores beta y doxazosina, con un 11,7% de utilización en cada grupo, y amlodipino en un 6%. El 17,6% de los pacientes recibían combinaciones de fármacos para el control de su presión arterial (PA). El tiempo medio de hipertensión arterial era de  $6 \pm 5,2$  años, la PA sistólica (PAS) habitual de  $151,42 \pm 18,75$  mmHg y la PA diastólica (PAD) de  $88,92 \pm 9,02$  mmHg, la PAS en el momento del estudio de  $144,38 \pm 18,84$  mmHg y la PAD en el momento del estudio de  $82,71 \pm 13,35$  mmHg. De los 18 pacientes dislipémicos, el 11% recibía tratamiento con estatinas, el 28% tratamiento dietético y el 61% no seguía tratamiento (de éstos, el 80% eran pacientes de reciente diagnóstico). Las cifras de colesterol total habituales de estos pacientes fueron de  $270 \pm 18,73$  mg/dl. Las cifras en el momento del estudio fueron de  $243,8 \pm 34,8$  mg/dl, con unos valores de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) de  $50 \pm 15,1$  mg/dl y de cLDL de  $164,7 \pm 32,4$  mg/dl. Por último, de los 5 pacientes diabéticos, tres controlaban

la dieta y dos recibían antidiabéticos orales, con unas cifras de glucemia media de  $150,2 \pm 51,3$  mg/dl.

Con el fin de cuantificar el grado de riesgo de los pacientes, independientemente del número o tipo de factores de riesgo que presentaran, se creó una variable cuantitativa continua según un programa informático de cálculo de riesgo cardiovascular, basado en la puntuación de Framingham y que considera los siguientes factores: edad, concentración de cLDL, colesterol total, cHDL, valores de PA, presencia o ausencia de diabetes y consumo o no de tabaco<sup>11,12</sup>.

En los pacientes incluidos, la enfermedad aterosclerótica clínica se excluyó mediante una anamnesis cuidadosa y una exploración física detallada realizada por especialistas en cardiología, destinada a detectar síntomas y signos de enfermedad cardiovascular. Se excluyó a cualquier paciente con sintomatología dudosa que pudiera relacionarse con manifestaciones clínicas ateroscleróticas, y a todos aquellos con algún antecedente, incluso sin datos objetivados, de enfermedad aterosclerótica. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para el estudio ecocardiográfico de la disfunción endotelial periférica y del GMI carotídeo.

Para la medición de la disfunción endotelial se siguió un protocolo similar al de las guías recientemente publicadas a tal efecto<sup>7</sup>. Los pacientes acudían en ayunas y con abstinencia tabáquica de al menos 12 h. Las condiciones de temperatura de la sala de estudio se mantenían constantes entre los pacientes. Se utilizó un equipo ATL HDI 5000 y un transductor lineal de 12 MHz. Tras un período de 10 min de reposo en decúbito, se localizaba la arteria braquial entre 3 y 5 cm por encima del pliegue cubital en un plano longitudinal, con un programa optimizado y constante de ganancia y profundidad. Una vez obtenida una imagen óptima, se mantenía dicha posición con un fijador externo adosado al brazo del paciente y se adquiría una medición basal (obtenida como la media de dos mediciones con al menos 5 puntos medidos en cada una de ellas) del diámetro arterial y de la velocidad del flujo a su través. Posteriormente, se colocaba una compresión en el antebrazo de 300 mmHg durante 4 min. Al soltar la compresión se medía la hiperemia reactiva (cambio de la velocidad del flujo) y un minuto después el nuevo diámetro y la velocidad de flujo de la arteria. El cambio porcentual entre el diámetro al soltar la compresión ( $D_2$ ) y el basal ( $D_1$ ) se denominó vasodilatación dependiente del endotelio (VDE). Así:

$$VDE = (D_2 - D_1) / D_1 \times 100.$$

Tras 10 min, cuando la arteria volvía a su situación basal, se administraban 300 µg de solinitrina y 4 min después se observaba la nueva dilatación de la arteria. El cambio porcentual entre el diámetro tras la nitroglicerina ( $D_3$ ) y el basal ( $D_1$ ) se denominó vasodilatación independiente del endotelio o dependiente de nitrogli-

cerina (VDNitro). Así:

$$\text{VDNitro} = (D_3 - D_1) / D_1 \times 100.$$

### Medición del GMI carotídeo

Basándonos en los estudios clásicos de Pignoli y Salonen<sup>13-15</sup>, con el paciente en reposo en decúbito supino, se procedió a efectuar un escáner longitudinal de la arteria carótida derecha común con un transductor lineal de 12 MHz procedente de un equipo ATL HDI 5000. Una vez optimizada la imagen, se localizaba la bifurcación en carótida interna y externa y se introducía el zoom del ecocardiógrafo. Se procedía a la medición del GMI carotídeo entre la bifurcación y un centímetro proximal a la misma. Para ello, se midieron al menos 5 puntos en el segmento de estudio y se repitió la medición completa en dos ocasiones. Se obtuvo así un valor de GMI medio de la carótida derecha común. Se repitió el procedimiento en la carótida izquierda, y con ambos valores se obtuvo el valor medio carotídeo. En ambas carótidas, además, se consideró el valor máximo de GMI carotídeo de cara a análisis posteriores.

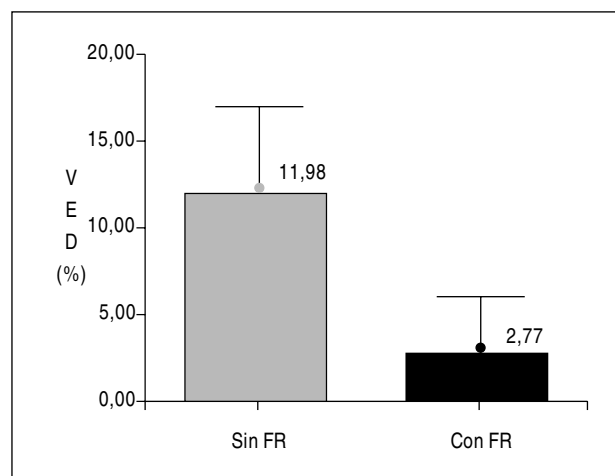
El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS 10.0. Todas las variables cuantitativas se describen como media y desviación estándar; las variables discretas, como frecuencias. La comparación de variables continuas se llevó a cabo con la prueba de la t Student. Para analizar la correlación entre variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Se comprobó la normalidad de las variables con el test de Kolmogorov-Smirnov. Para valorar la influencia global de los factores de riesgo coronario en las variables dependientes VDE y GMI se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple con estrategia hacia atrás. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Se evaluó la colinealidad del modelo según los criterios de Belsley<sup>16</sup>.

## RESULTADOS

Persiguiendo la utilidad clínica, se consideraron como factores de riesgo la presencia de factores modificables en el paciente, es decir, tabaquismo, hipercolesterolemia, hipertensión o diabetes.

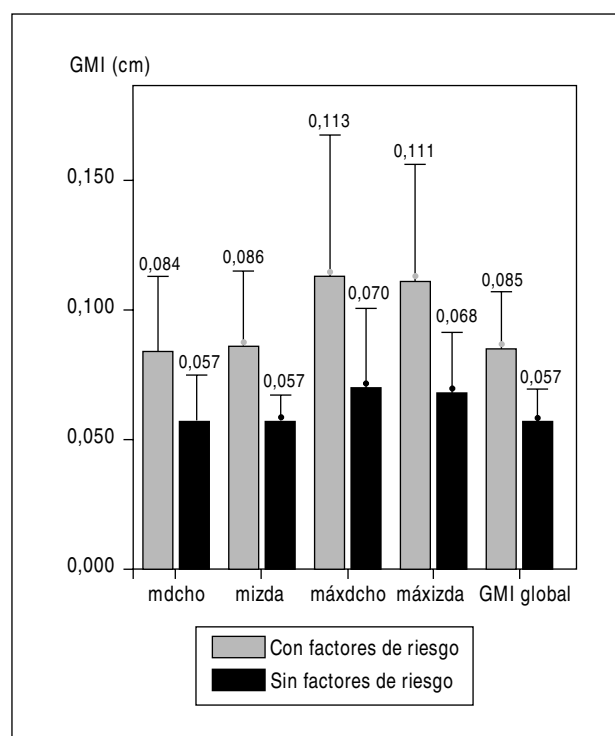
Al analizar la función endotelial se obtuvo que la VDE fue casi 4 veces mayor en el grupo de pacientes sin factores de riesgo que entre los que presentaban al menos un factor de riesgo:  $11,98 \pm 4,61$  frente a  $2,77 \pm 2,57\%$  ( $p < 0,0001$ ; diferencia de medias del 9,21%; IC del 95%, 6,33-12,07) (fig. 1). La vasodilatación dependiente de nitroglicerina también fue diferente entre ambos grupos:  $26,99 \pm 9,08$  frente a  $21,95 \pm 6,28\%$  ( $p < 0,03$ ; diferencia de medias del 5,04%; IC del 95%, 0,50-9,58).

El GMI carotídeo fue mayor, tanto en los valores



**Fig. 1.** Resultados de la función endotelial. Estudio de la vasodilatación dependiente del endotelio o mediada por flujo (VDE) en los pacientes con y sin factores de riesgo coronario. Los valores se expresan como media ± desviación típica.

FR: factores de riesgo.



**Fig. 2.** Resultados del grosor mediointimal carotídeo (GMI) en cm medio y máximo de cada carótida, así como promedio (global) en los pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular. Los valores se expresan como media ± desviación típica en cada subgrupo. mdcho: GMI carótida derecha; mizda: GMI de carótida izquierda; máxdcho: GMI máximo de carótida derecha; máxizda: GMI máximo de carótida izquierda; GMI global: de ambas carótidas.

medios como en los valores máximos, en el grupo de pacientes con factores de riesgo que en el grupo sin ellos, siendo la media carotídea global en pacientes sin factores de riesgo de  $0,057 \pm 0,014$  cm, y en los pa-

**TABLA 3. Descripción de la media carotídea (cm) y la vasodilatación dependiente del endotelio (%) en la muestra**

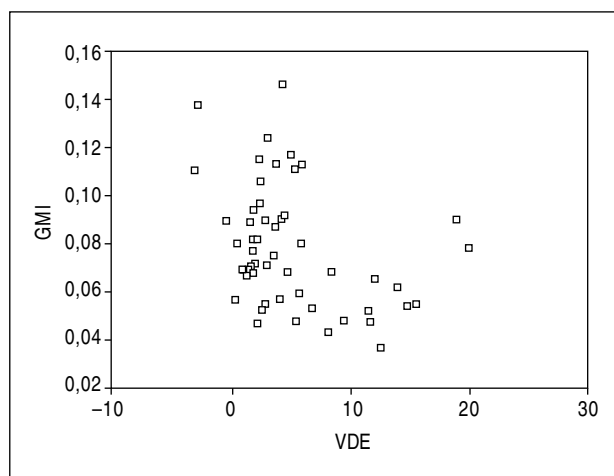
	n	Mínimo	Máximo	Media	DT
Media carotídea	52	0,037	0,147	0,078	0,025
VD flujo-dependiente	52	-3,087	19,960	5,075	5,113

VD: vasodilatación; DT: desviación típica.

cientes con factores de riesgo de  $0,085 \pm 0,024$  cm ( $p = 0,0002$ ; diferencia de medias de  $0,028$  cm; IC del 95%,  $0,017-0,04$ ) (fig. 2).

La descripción de los valores globales de la media carotídea y la vasodilatación dependiente del flujo en nuestra muestra se resumen en la tabla 3.

Con el fin de evaluar la posible relación de cada factor de riesgo individual con la VDE y el GMI, los resultados del análisis de ambos parámetros según los



**Fig. 3.** Correlación entre el grosor medio intimal (GMI) y la vasodilatación dependiente del endotelio (VDE). Los valores negativos de la VDE probablemente representan la ausencia de vasodilatación arterial, añadida a cierta variabilidad entre la medición pre y postoclusión del manguito.

**TABLA 4. Descripción de la vasodilatación dependiente de endotelio: según factores de riesgo modificables y sexo**

	n	Media (%)	DT	p
Sexo				0,782
Mujer	26	4,88	5,06	
Varón	26	5,27	5,25	
Tabaquismo				0,636
No	44	5,22	5,38	
Sí	8	4,28	3,47	
Hipercolesterolemia				0,000
No	34	6,82	5,35	
Sí	18	1,78	2,27	
Hipertensión				0,001
No	28	7,09	6,05	
Sí	24	2,72	2,07	
Diabetes				0,046
No	47	5,26	5,34	
Sí	5	3,32	1,16	

**TABLA 5. Descripción del GMI (cm) según factores de riesgo modificables y sexo**

	n	Media (cm)	DT	p
Sexo				0,505
Mujer	26	0,081	0,208	
Varón	26	0,076	0,030	
Tabaquismo				0,067
No	44	0,081	0,026	
Sí	8	0,063	0,016	
Hipercolesterolemia				0,028
No	34	0,073	0,026	
Sí	18	0,089	0,022	
Hipertensión				0,000
No	28	0,065	0,018	
Sí	24	0,094	0,024	
Diabetes				0,048
No	47	0,076	0,024	
Sí	5	0,100	0,029	

**TABLA 6. Resultados de los modelos de regresión lineal múltiple de las variables: vasodilatación endotelio dependiente (VED) y del grosor medio intimal carotídeo (GMI)**

	Coeficiente	p	IC del 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<b>VED*</b>				
Constante	9,952	0,000	8,070	11,834
Hipercolesterolemia	-5,560	0,000	-7,927	-3,193
Tabaquismo	-5,086	0,003	-8,314	-1,858
Hipertensión	-4,701	0,000	-6,943	-2,459
<b>GMI**</b>				
Constante	0,019	0,051	0,000	0,038
Hipertensión	0,016	0,006	0,005	0,027
Edad	0,001	0,000	0,001	0,001

\*R = 0,631; R<sup>2</sup> = 0,40. El modelo explica el 40% de la variabilidad de la VED.

\*\*R = 0,755; R<sup>2</sup> = 0,57. El modelo explica el 57% de la variabilidad del GMI.

distintos factores de riesgo modificables y el sexo se exponen en las tablas 4 y 5, respectivamente.

Se obtuvo una correlación estadísticamente significativa entre el GMI y la función endotelial, con un coeficiente de Pearson de  $r = -0,357$  ( $p < 0,01$ ), de forma que existe una asociación lineal entre ambas variables y, a medida que empeora la VDE, aumenta el GMI de una forma inversamente proporcional (fig. 3).

Para valorar la influencia global de los factores de riesgo coronario en las variables dependientes VDE y GMI se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple con estrategia hacia atrás. El modelo máximo incluía 5 variables independientes seleccionadas por su importancia clínica (un criterio habitual es incluir como máximo una variable por cada 10 casos). Se incluyeron los 4 factores de riesgo modificables: HTA, tabaquismo, dislipemia y diabetes mellitus y, además, la edad, por tener una distribución heterogénea en la muestra. Cuando se tomó como variable dependiente la VDE se obtuvo un modelo de regresión donde las variables predictoras fueron la presencia de HTA, tabaquismo y dislipemia. Cuando la variable dependiente fue el GMI, las únicas variables predictoras fueron la edad y la hipertensión. Los modelos finales de regresión se resumen en la tabla 6.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, la función endotelial es peor y el GMI es mayor en los pacientes con factores de riesgo coronario. Ambos parámetros se correlacionan entre sí de una forma inversa.

Dada la prevalencia e importancia socioeconómica de la aterosclerosis, los esfuerzos actuales se centran en la prevención primaria y los marcadores de riesgo de la misma. Teniendo presente el desarrollo de técnicas no invasivas, como la ecocardiografía, la medición de fenómenos relacionados con el desarrollo de la aterosclerosis,

como el grosor mediointimal carotídeo, ha sido objeto de numerosos estudios en los últimos años. Así mismo, y de forma más reciente, el estudio de la función endotelial en las arterias periféricas podría convertirse en un marcador funcional aún más temprano que el estudio de los cambios anatómicos de la aterosclerosis.

La disfunción endotelial se define como el deterioro funcional del endotelio caracterizado por vasospasmo, vasoconstricción, mecanismos de coagulación y fibrinólisis anómalos e incremento de la proliferación vascular<sup>17</sup>. La disfunción endotelial se ha relacionado en la bibliografía con los factores de riesgo coronario<sup>18</sup>, de forma que la VDE está disminuida, incluso en estadios tempranos, en pacientes con hipercolesterolemia e hipertensión arterial<sup>19</sup>, fumadores<sup>20,21</sup> y diabéticos<sup>22</sup>. Estudios más ambiciosos han analizado la función endotelial en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria, buscando una relación entre ambas. Se encontró una disminución significativa de la VDE en pacientes con enfermedad coronaria angiográfica frente a aquellos sin ella. Definiendo la disfunción endotelial como VDE  $\leq 4,5\%$  se encuentran una sensibilidad del 71%, una especificidad del 81% y un valor predictivo positivo del 95% para la enfermedad coronaria<sup>23</sup>. Los resultados obtenidos en nuestros pacientes son prácticamente superponibles a los hallados en trabajos clásicos de pacientes con factores de riesgo, como el tabaquismo, en que los controles presentan una VDE de  $11 \pm 2\%$  y los fumadores del  $4 \pm 2\%$ , siendo en nuestra muestra, con 8 fumadores, de  $4,27 \pm 3,47\%$ <sup>21</sup>.

También se ha demostrado que el GMI carotídeo máximo está relacionado con la PAS, la presencia de diabetes, la concentración de cLDL, el tabaquismo y los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica<sup>14</sup>. El GMI oscila entre 0,7-1,5 mm dependiendo de la edad aunque, en general, valores mayores de 1 mm se

consideran ya aumentados<sup>15</sup>. El GMI se incrementa cada año de vida en 0,01-0,02 mm<sup>24</sup>. La presencia de un incremento en el GMI carotídeo y la existencia de placa carotídea estenótica o no estenótica se asocian a un incremento de 3 veces del riesgo relativo de sufrir un infarto agudo de miocardio (IAM), y cada incremento de 0,11 mm del GMI se asocia a un incremento del riesgo de IAM del 11%<sup>15</sup>. En el estudio Rotterdam se obtuvo que un GMI mayor de 0,89 mm se asocia a aterosclerosis en los miembros inferiores, por lo que concluyeron que el GMI carotídeo es un predictor de aterosclerosis generalizada<sup>25</sup>. En un ambicioso estudio prospectivo entre la población joven de Iowa se obtuvo que el GMI carotídeo se relacionó con la calcificación proximal de las arterias coronarias (medida mediante tomografía por emisión de positrones), así como con la presencia de factores de riesgo coronario, de forma que el GMI podría ser de utilidad en la identificación de los jóvenes con cambios ateroscleróticos tempranos<sup>26</sup>. Pese a las diferencias entre los grupos de inclusión y el diseño de estudios, nuestros resultados son concordantes con los de estudios clásicos<sup>14,24</sup>.

Sólo dos estudios han correlacionado el GMI carotídeo con la función endotelial en las arterias periféricas<sup>8,9</sup>. En primer lugar se estudiaron ambos parámetros en pacientes con sospecha clínica de enfermedad coronaria, a los que se realizó una coronariografía. Se encontró una reducción de la VDE en el grupo de pacientes con lesiones angiográficamente significativas frente a aquellos sin lesiones angiográficas. Así mismo, se encontró una tendencia al incremento del GMI carotídeo en pacientes con enfermedad coronaria. Se obtuvo que una VDE  $\leq 4,5\%$  predecía la enfermedad coronaria con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 81%. Por otro lado, el GMI carotídeo demostró una correlación positiva con la extensión de la enfermedad coronaria<sup>8</sup>. Un estudio más parecido en diseño al actual seleccionó a 34 varones con aterosclerosis demostrada y comparó su VDE y GMI con el de 33 varones sin aterosclerosis pero con factores de riesgo coronario. De forma semejante a los resultados previos, se obtuvo un mayor GMI en el grupo aterosclerótico, así como una peor función endotelial. Los resultados que obtuvieron en el grupo con factores de riesgo sin aterosclerosis son muy semejantes a los de nuestro grupo de pacientes con factores de riesgo (GMI,  $0,91 \pm 0,03$  mm y VDE,  $5,1 \pm 0,6\%$ ). Así mismo, encontraron una correlación negativa entre el GMI y la VDE<sup>9</sup>.

Nuestro objetivo fue evaluar el comportamiento del GMI, la función endotelial y su correlación en pacientes sin evidencia clínica de aterosclerosis, antecedentes o complicaciones de la misma. El papel que tienen estas técnicas como detectoras de daño incipiente aterosclerótico en la población de riesgo con sintomatología es indudable; sin embargo, en pacientes asintomáticos dicha identificación podría suponer una intensificación sobre el control de los factores de ries-

go y, en definitiva, una detección si cabe todavía más temprana de la enfermedad aterosclerótica. Así, nuestro estudio, al incluir a pacientes sin aterosclerosis clínica, posiblemente completaría el espectro del deterioro de la función endotelial que se produce desde el paciente sano, pasando por el que presenta uno o varios factores de riesgo, hasta el paciente aterosclerótico clínico. Los resultados obtenidos son altamente concordantes con los estudios previos, incluso con las diferencias existentes en los criterios de inclusión de los pacientes. El GMI también sufriría un incremento progresivo al ir pasando por dichos estadios. Además, al igual que en el estudio precedente, encontramos una correlación inversa lógica entre la VDE y el GMI, de forma que, a medida que la función endotelial en las arterias periféricas empeora, la aterosclerosis es más avanzada en la carótida. Tomando como punto de corte el referido en estudios previos, y definiendo la disfunción endotelial como una VDE  $< 4,5\%$ <sup>23</sup> y como engrosamiento carotídeo un GMI  $> 1$  mm<sup>15</sup>, el 90% de los pacientes que en nuestra muestra presentan GMI  $> 1$  mm presentan ya disfunción endotelial. Una conclusión lógica, aunque no demostrable por las características y metodología de este estudio, sugeriría que la disfunción endotelial es un fenómeno más temprano que el incremento del GMI.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra la diferencia de edad existente entre los pacientes sin factores de riesgo y los pacientes con uno o varios. Teniendo en cuenta las diferencias de edad entre los grupos, en el estudio de regresión lineal para la VDE se obtuvo que la edad, en nuestra muestra, no es un factor que influya en dicha variable, sino sólo la presencia de hipertensión, tabaquismo o dislipemia. Esto concuerda con lo obtenido en estudios clásicos, donde la disfunción endotelial aparece incluso en edades tempranas relacionándose mucho más con los factores de riesgo que con la edad<sup>21</sup>. Sin embargo, la edad es un factor que influye de manera importante en el GMI. El estudio de regresión lineal múltiple demuestra que la hipertensión también influye en el GMI de forma independiente de la edad, y que el aumento proporcional del GMI con la edad por sí solo no explicaría las diferencias tan importantes obtenidas entre los grupos. No hubo diferencias por sexos. La escasa significación estadística alcanzada por la presencia o no de diabetes mellitus probablemente se debe al reducido número de diabéticos presentes en nuestra muestra.

Existe un gran interés por determinar la utilidad clínica del estudio del GMI carotídeo y, sobre todo, de la disfunción endotelial. Algunos autores han propuesto que ésta podría convertirse en un factor de riesgo más y en un marcador preclínico de enfermedad cardiovascular<sup>27</sup>. Varios trabajos han sugerido que la presencia de disfunción endotelial coronaria es un predictor independiente de acontecimientos cardiovasculares<sup>28,29</sup>. Existen estudios en marcha, que incluyen el estudio

Framingham y el estudio de Salud Cardiovascular, que determinarán si la disfunción endotelial en la arteria braquial identificará a los pacientes con riesgo de padecer enfermedad cardíaca, cerebral o vascular periférica. Esto permitiría detectar las fases tempranas de la aterosclerosis en niños y jóvenes y, así, mejorar su prevención. Por otro lado, también se conoce<sup>7</sup> que la disfunción endotelial regresa con la modificación y el tratamiento de los factores de riesgo, de forma que en un futuro podría utilizarse como marcador de la respuesta a un determinado tratamiento o intervención en los pacientes.

Con las limitaciones expuestas, concluimos que la función endotelial es peor en pacientes con factores de riesgo pero sin enfermedad aterosclerótica clínica que en pacientes sin ellos. El GMI carotídeo es mayor en pacientes con factores de riesgo y sin evidencia clínica de aterosclerosis que en aquellos sin factores de riesgo. El GMI, así mismo, empeora con la edad. Se pone de manifiesto que, a medida que empeora la función endotelial en las arterias periféricas, existen cambios preateroscleróticos más importantes en la carótida (mayor GMI). Por último, encontramos una asociación lineal negativa entre la VDE y el riesgo cardiovascular del paciente y una asociación positiva e importante entre dicho riesgo cardiovascular y el grosor medio carotídeo.

Finalmente, ¿qué aporta este estudio? Si bien se han estudiado ampliamente la VDE y el GMI en pacientes ateroscleróticos, este trabajo es novedoso en la aplicación clínica de técnicas no invasivas para evidenciar que los factores de riesgo alteran, ya de una forma temprana, tanto la función endotelial como el grosor carotídeo en pacientes sin enfermedad aterosclerótica.

En segundo lugar, este cribado no invasivo de la lesión preaterosclerótica en los pacientes habituales en una consulta de cardiología puede tener una gran relevancia a la hora de intensificar el tratamiento de los factores de riesgo, ya que a iguales cifras de colesterol, un hipercolesterolémico con disfunción endotelial o aumento del grosor carotídeo probablemente tenga más riesgo de desarrollar acontecimientos cardiovasculares futuros.

Ambas técnicas podrían convertirse en detectores tempranos y no invasivos de aterosclerosis, así como técnicas de seguimiento de tratamientos de prevención primaria con una importante repercusión social y económica en los próximos años.

Por último, pese a que son necesarios más estudios, nuestros datos sugieren que la medición no invasiva de la función endotelial y del GMI son técnicas que se relacionan entre sí y que probablemente valoren el mismo proceso aterosclerótico desde diferentes ópticas (funcional y anatómica, respectivamente), permitiendo así una orientación precoz y no invasiva del riesgo cardiovascular del paciente con factores de riesgo asintomático.

## AGRADECIMIENTOS

Nuestro sincero agradecimiento a los Dres. Víctor Abraira y Alfonso Muriel, de la Unidad de Bioestadística Clínica del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, por su inestimable ayuda en el análisis estadístico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1235-41.
2. Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nobel EG, Sanz ML, Pitt B. Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation* 1989;79:287-91.
3. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
4. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245-9.
5. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation* 1997;96:1432-7.
6. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. 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.
7. Corretti M, Anderson T, Benjamin E, Celermajer D, Charbonneau F, Creager M, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
8. Enderle M, Schoroeder S, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Haering H, et al. Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart* 1998;80:349-54.
9. Hashimoto M, Eto M, Akishita M, Kozaki K, Ako J, Iijima K, et al. Correlation Between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2795-800.
10. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001;24:S5-20.
11. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976;38:46-51.
12. Wilson PW, De Aagostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
13. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall. A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406.
14. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med* 1991;229:225-31.
15. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(Suppl II):56-65.
16. Belsley DA. Conditioning diagnostics: collinearity and weak data in regression. New York: John Wiley & Sons, 1991.
17. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39:287-324.
18. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:631-8.



19. Schmieder JS. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia, potential mechanisms and differences. *J Hypertens* 2000;18:363-74.
20. Celermajer DS, Sorensen K, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-55.
21. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
22. Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:1856-62.
23. Schroeder S, Enderle M, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Pfohl M, et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilatation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 1999;138:731-9.
24. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides A, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease in men and women. The British Regional Heart Study. *Stroke* 1999;30:841-50.
25. Bots M, Hofman A, Grobbee D. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam study. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1885-91.
26. Davis P, Dawson J, Mahoney L, Lauer R. Increased carotid intima-media thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine Study. *Circulation* 1997; 96(Suppl I):I475.
27. Vogel RA, Corretti MC. Estrogens, progestins, and heart disease: can endothelial function divine the benefit? *Circulation* 1998;97: 1223-6.
28. Suwaida JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101:948-54.
29. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.