

Grosor íntima-media carotídeo en sujetos sin factores de riesgo cardiovascular

Estíbaliz Jarauta^{a,b}, Rocío Mateo-Gallego^{a,b}, Ana Bea^{a,b}, Elena Burillo^b, Pilar Calmarza^c y Fernando Civeira^{a,b}

^aUnidad de Lípidos. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS). Zaragoza. España.

^bLaboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS). Zaragoza. España.

^cServicio de Bioquímica. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS). Zaragoza. España.

El grosor íntima-media de la arteria carótida permite la cuantificación del engrosamiento arterial en fases preclínicas de la enfermedad, pero no se conoce sus valores en población sin factores de riesgo cardiovascular. El objetivo es describir la distribución y los factores determinantes del grosor íntima-media carotídeo en población sana y sin factores de riesgo cardiovascular. Estudiamos el grosor íntima-media carotídeo de 138 sujetos (64 varones y 74 mujeres) de 20-79 años de edad distribuidos homogéneamente según edad y sexo. El límite superior de la normalidad de la media del grosor íntima-media osciló entre 0,59 y 0,95 mm en varones y entre 0,52 y 0,93 mm en mujeres. Los valores máximos oscilaron entre 0,81 y 1,11 mm en varones y entre 0,66 y 1,13 mm en mujeres. Los principales factores determinantes del grosor íntima-media fueron edad, sexo masculino, presión arterial sistólica y colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

Palabras clave: Arterias carótidas. Factores de riesgo. Lipoproteínas de baja densidad. Presión arterial.

Carotid Intima-Media Thickness in Subjects With no Cardiovascular Risk Factors

Measurement of the carotid intima-media thickness enables arterial wall thickening to be quantified during preclinical disease stages. However, little is known about how the thickness varies in individuals with no cardiovascular risk factors. The objective of this study was to report on the range of carotid intima-media thicknesses observed in a population of healthy subjects with no cardiovascular risk factors and to identify parameters that influence it. The carotid intima-media thickness was assessed in 138 subjects (64 men and 74 women) aged 20-79 years whose age and sex were homogeneously distributed. The upper limit of normal for the mean carotid intima-media thickness ranged from 0.59-0.95 mm in men and from 0.52-0.93 mm in women. The upper limit for the maximum thickness varied from 0.81-1.11 mm in men and from 0.66-1.13 mm in women. The main parameters determining the intima-media thickness were age, male sex, systolic blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol level.

Key words: Carotid arteries. Risk factors. Low-density lipoproteins. Blood pressure.

Full English text available from: www.revvespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La medición del grosor íntima-media de la arteria carótida (GIMc) mediante ecografía permite detectar el engrosamiento de la pared arterial en fases iniciales de la aterosclerosis antes de que se pro-

duzca compromiso de la luz¹. Se ha demostrado que el GIMc tiene relación con la incidencia y la prevalencia de la aterosclerosis en todas sus formas clínicas²⁻⁴ y los factores de riesgo cardiovascular son predictores del GIMc⁵. Igualmente, se ha podido observar la regresión del GIMc tras tratamiento farmacológico para distintos factores de riesgo cardiovascular⁶. Por ello, se considera al GIMc como un marcador subrogado de enfermedad cardiovascular, factor de riesgo independiente y herramienta de detección precoz de aterosclerosis¹.

El objetivo principal del estudio es describir los valores medios y máximos del GIMc en los tres segmentos carotídeos mejor estudiados en relación con la arteriosclerosis: carótida común (CC), bulbo ca-

FIS: PI06/0365 y RTIC C06/01 (RECAVA), SAF2005-07042 y Profesionales con Formación Sanitaria Especializada (BOE 08/07/2005).

Correspondencia: Dr. F. Civeira.
Hospital Universitario Miguel Servet.
Avda. Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza. España.
Correo electrónico: civeira@unizar.es

Recibido el 18 de diciembre de 2008.
Aceptado para su publicación el 23 de marzo de 2009.

rotídeo (BC) y carótida interna (CI), en una población sin factores de riesgo cardiovascular conocidos, para que sirvan de referencia para definir la normalidad del GIMc y detectar mejor a los sujetos con mayor aterosclerosis en nuestra población. El objetivo secundario es conocer los factores determinantes del GIMc en individuos sin factores de riesgo clásicos.

MÉTODOS

Entre enero de 2006 y junio de 2008 se reclutó a un total de 218 sujetos entre empleados del Hospital Universitario Miguel Servet y empleados y alumnos de la Universidad de Zaragoza (España), especialmente estudiantes de la Facultad de Medicina y de la «Universidad de la Experiencia», programa formativo dirigido a personas mayores de 60 años. El objetivo era conseguir una muestra que incluyera al menos a 10 voluntarios de cada sexo y en cada uno de los seis grupos de edad preestablecidos entre 18 y 80 años. Los criterios de inclusión fueron ausencia de historia personal de enfermedad cardiovascular, ausencia de enfermedad cardiovascular prematura en familiares de primer grado, consumo de cigarrillos < 15 paquetes-años (número de cigarrillos consumidos al día en paquetes por el número de años de consumo), no haber sido diagnosticado de dislipemia, hipertensión arterial o diabetes mellitus y no presentar ninguna enfermedad grave que hubiera requerido hospitalización durante el último año. Se recogió el consentimiento informado por escrito de cada participante según un protocolo aprobado por el comité de ética de nuestro hospital.

Los datos clínicos y analíticos recogidos se detallan en la tabla 1 y el procedimiento de su detección ha sido descrito previamente⁷.

La medición del GIM se realizó en la pared posterior de ambas arterias carótidas mediante ecografía en modo B con un ecógrafo Acuson Sequoia equipado con una sonda lineal de 8 cm y una frecuencia de 8 Mhz, con la que se obtuvieron las imágenes de seis territorios: centímetro final de CC y BC y primer centímetro de CI en ambos lados¹. Un único investigador (AMB) validado por el laboratorio de imagen vascular de Academic Medical Center de Ámsterdam y con un *software* específico (eTRACK)¹ fue el encargado de las lecturas.

En el análisis final se excluyó a los sujetos con índice de masa corporal (IMC) > 30, presión arterial > 160/90 mmHg, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) > 160 mg/dl, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) < 30 mg/dl, triglicéridos > 200 mg/dl, glucemia > 125 mg/dl, creatinina > 2 mg/dl o tirotrina > 6 μ U/ml.

Los resultados expresan media $\pm$ desviación estándar para variables con distribución normal o

mediana [intervalo intercuartílico] en aquellas sin distribución normal. La diferencia en las medias de las variables entre varones y mujeres se estudió con la prueba de la t de Student o la de la U de Mann-Whitney, y se utilizó ANOVA para las diferencias de medias entre los valores de CC, BC y CI. Para determinar qué variables eran predictivas del GIMc, se utilizó el modelo de regresión lineal multinomial y el modelo lineal general para ajustar los valores a las variables asociadas de forma independiente con el GIMc.

RESULTADOS

Se seleccionó a 221 sujetos, de los que se incluyó a 138 (64 varones y 74 mujeres) en el análisis final. Se excluyó a 83 sujetos (46 varones y 37 mujeres): 41 con cLDL > 160 mg/dl, 25 con tabaquismo > 15 paquetes-años, 10 por IMC > 30, 10 por presión arterial > 160/90 mmHg y 2 por otras causas.

Las variables clínicas, analíticas y ecográficas se describen en la tabla 1. Los varones presentaron mayores GIMc medio y máximo respecto a las mujeres. Las diferencias entre sexos tendieron a desaparecer hacia la sexta década de la vida (fig. 1).

En los varones, el límite superior normal (percentil 75 de la distribución) del GIMc medio de los seis territorios osciló entre 0,59 mm en los menores de 25 años y 0,95 mm en los mayores de 65 años (tabla 2). En los sujetos de 25-45 años, ese valor fue 0,66 mm. A partir de los 45 años, se observó un aumento llamativo del GIMc. En las mujeres, el límite superior normal del GIMc medio osciló entre

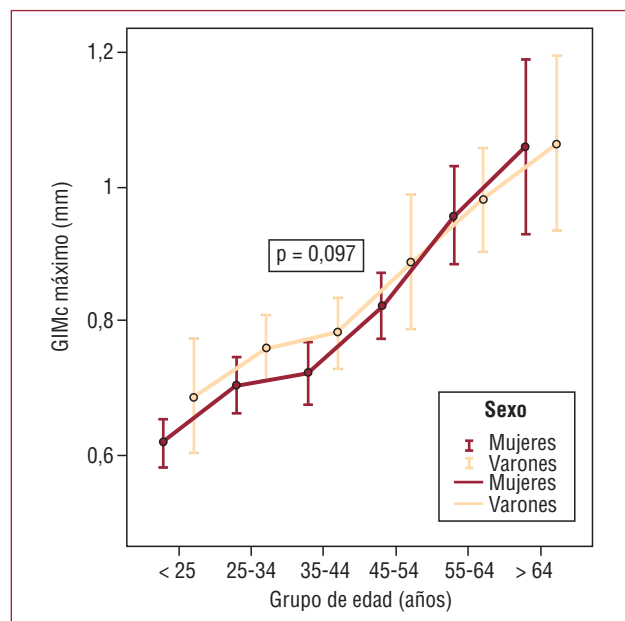


Fig. 1. Comparación de la media de los valores máximos del grosor íntima-media carotídeo (GIMc) entre grupos de edad separados por sexos.

TABLA 1. Características clínicas, perfil bioquímico y valores del grosor íntima-media arotídeo de la población incluida en el estudio, según sexo

Variable	Varones (n = 64)	Mujeres (n = 74)	p
Edad (años)	42,9 ± 15,7	44,5 ± 16,8	0,62
Hábito tabáquico, n (%)			0,146
Nunca	38 (65,5)	59 (79,7)	
Fumador activo	9 (15,5)	5 (6,8)	
Ex fumador	11 (19)	10 (13,5)	
Tabaquismo (paquetes-años) ^a	7,5 ± 4,03	10,2 ± 4,65	0,13
Presión arterial sistólica (mm/Hg)	121 ± 11,2	113 ± 14,5	0,001
Presión arterial diastólica (mmHg)	75 ± 7,5	70,5 ± 9,3	0,003
Índice de masa corporal	25,1 ± 2,7	23 ± 2,9	< 0,001
Perímetro abdominal (cm)	90,8 ± 8,8	78,4 ± 8,3	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	177 ± 24,4	191 ± 27,3	0,002
cLDL (mg/dl)	117 ± 23,8	121 ± 21,7	0,302
cHDL (mg/dl)	45,5 ± 8,6	59,0 ± 11,5	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	81 [49,5-105]	50 [39-74]	< 0,001
Apolipoproteína A (mg/dl)	130 ± 20,6	157 ± 30,3	< 0,001
Apolipoproteína B (mg/dl)	93 ± 19,7	89 ± 17,6	0,275
Lipoproteína (a) (mg/dl)	9 [4,8-19,5]	18,1 [8,1-38,4]	0,006
Proteína C reactiva (mg/l)	1,5 [0,8-3,1]	0,9 [0,4-2,1]	0,012
Glucosa (mg/dl)	93,7 ± 12,1	86,6 ± 7,9	< 0,001
GIM medio CC (mm)	0,6743 ± 0,1433	0,6497 ± 0,1436	0,317
GIM medio BC (mm)	0,7408 ± 0,1773	0,6971 ± 0,1586	0,129
GIM medio CI (mm)	0,6412 ± 0,2666	0,5732 ± 0,1662	0,035
GIM medio tres segmentos (mm)	0,6872 ± 0,1436	0,6400 ± 0,1355	0,049
GIM máximo CC (mm)	0,8648 ± 0,1753	0,8169 ± 0,1827	0,12
GIM máximo BC (mm)	1,0893 ± 0,3034	1,0116 ± 0,2846	0,123
GIM máximo CI (mm)	0,9007 ± 0,3557	0,8087 ± 0,2583	0,083
GIM máximo medio ^b (mm)	0,8606 ± 0,1794	0,7980 ± 0,1704	0,038

BC: bulbo carotídeo; CC: carótica común; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; CI: carótida interna; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; GIM: grosor íntima-media.

^aPaquetes-años: número medio de cigarrillos consumidos al día (cuantificados en paquetes; 1 paquete = 20 cigarrillos) × años de consumo. Datos referidos a fumadores activos y ex fumadores.

^bMedia de los valores máximos de los seis territorios.

Valores expresados en media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

0,52 mm en las menores de 25 años y 0,93 mm en las mayores de 65 años (tabla 2). Los límites superiores (percentil 75 de la distribución) del GIMc de la media de valores máximos de los seis territorios por grupos de edad oscilaron entre 0,81 y 1,11 mm en los varones y entre 0,66 y 1,13 mm en las mujeres (tabla 3). Con respecto al estudio por segmentos, en todos los grupos de edad y en ambos sexos los valores medios y máximos del GIMc más altos se registraron en el bulbo (tablas 2 y 3).

La edad resultó ser el principal factor determinante en el engrosamiento carotídeo de todos los segmentos. El GIMc medio de los seis segmentos fue la medición en que se obtuvo un modelo con el mayor valor predictivo (r^2 ajustado = 0,669). Además de la edad (β = 0,662; p < 0,001), otras variables predictoras fueron sexo masculino (β = 0,120; p = 0,027), presión arterial sistólica (PAS) (β = 0,135; p = 0,029) y cLDL (β = 0,131; p = 0,029). Sin embargo, la concentración de cHDL no fue variable predictora independiente. Por cada

año de vida, se registró un aumento del GIMc medio de 0,005 mm en el valor medio de los seis segmentos y de 0,008 mm en la media de los valores máximos de los seis segmentos.

Al ajustar los valores del GIMc con respecto a edad y sexo, se observó una asociación positiva entre el engrosamiento carotídeo y las cifras de PAS y la concentración de cLDL (fig. 2). El aumento del GIMc se produjo para cualquier incremento en la PAS, pero fue más evidente a partir de valores > 120 mmHg. Algo semejante ocurrió con concentraciones > 125 mg/dl de cLDL.

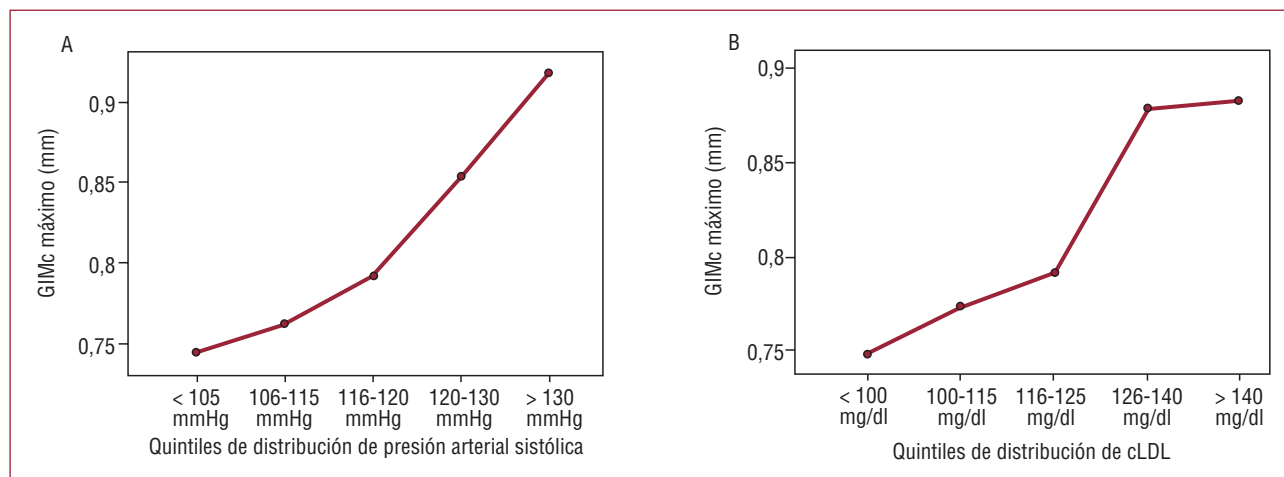
DISCUSIÓN

Los valores obtenidos permiten describir la distribución del GIMc en sujetos sin factores de riesgo cardiovascular clásicos. El GIMc en esa población es muy dependiente de la edad y en menor medida del sexo, por lo que presentamos los valores por grupos de edad y sexo. La población del estudio co-

TABLA 2. Valores medios y límite superior (percentil 75) de la distribución normal de grosor íntima-media carotídeo medio, por segmentos y grupos de edad en varones y mujeres

Segmento carotídeo	Grupo edad (años) (n)	Varones		Mujeres	
		Media (mm)	Límite superior (mm)	Media (mm)	Límite superior (mm)
GIM medio carótida común	< 25 (22)	0,5637	0,6124	0,5174	0,5593
	25-34 (22)	0,6083	0,6678	0,5732	0,634
	35-44 (25)	0,6179	0,6943	0,5801	0,6294
	45-54 (25)	0,6716	0,6879	0,6508	0,713
	55-64 (22)	0,7474	0,7941	0,7269	0,7696
	> 64 (22)	0,8343	0,9126	0,8673	0,9781
GIM medio bulbo	< 25 (22)	0,6056	0,6618	0,5358	0,5918
	25-34 (22)	0,619	0,7243	0,6222	0,684
	35-44 (25)	0,6593	0,7142	0,6474	0,7161
	45-54 (25)	0,7811	0,8143	0,6998	0,7668
	55-64 (22)	0,8379	0,9214	0,7604	0,8611
	> 64 (22)	0,9429	1,0542	0,9296	1,0436
GIM medio carótida interna	< 25 (22)	0,4702	0,5638	0,4398	0,4758
	25-34 (22)	0,5686	0,6632	0,4732	0,5359
	35-44 (25)	0,5981	0,6556	0,5259	0,6006
	45-54 (25)	0,6055	0,7043	0,5876	0,6241
	55-64 (22)	0,7372	0,8066	0,6274	0,7103
	> 64 (22)	0,8842	1,008	0,7905	0,9435
GIM medio tres segmentos	< 25 (22)	0,5465	0,5891	0,4977	0,5184
	25-34 (22)	0,5986	0,6665	0,5562	0,5831
	35-44 (25)	0,6251	0,663	0,5844	0,6483
	45-54 (25)	0,6861	0,7185	0,6461	0,7037
	55-64 (22)	0,7742	0,811	0,7049	0,7961
	> 64 (22)	0,8906	0,9521	0,8625	0,9342

GIM: grosor íntima-media.

**Fig. 2.** Medias marginales estimadas de los valores máximos del grosor íntima-media carotídeo (GIMc) ajustados por edad, sexo y colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) por quintiles de presión arterial sistólica (A) y medias marginales estimadas de los valores máximos de GIMc ajustados por edad, sexo y presión arterial sistólica por quintiles de cLDL (B).

responde, en su mayor parte, a un estrato sociocultural medio-alto. Sin embargo, creemos que este sesgo no modifica la validez de los resultados. Hemos elegido como límite de normalidad los valores de GIMc medio y máximo de los seis segmentos carotídeos para cada grupo de edad porque

aportan una información más consistente y complementaria que los datos referidos únicamente a CC²⁻⁵. Hemos elegido el percentil 75 como límite superior de normalidad tomando como referencia otros estudios poblacionales^{2,4}. Nuestros valores de normalidad se encuentran entre los primeros dos

TABLA 3. Valores medios y límite superior (percentil 75) de la distribución normal de grosor íntima-media carotídeo máximo, por segmentos y grupos de edad en varones y mujeres

Segmento carotídeo	Grupo edad (años) (n)	Varones		Mujeres	
		Media (mm)	Límite superior (mm)	Media (mm)	Límite superior (mm)
GIM máximo carótida común	< 25 (22)	0,6758	0,7668	0,6141	0,6728
	25-34 (22)	0,7297	0,7645	0,689	0,7498
	35-44 (25)	0,7491	0,8227	0,6645	0,7306
	45-54 (25)	0,8241	0,854	0,7746	0,852
	55-64 (22)	0,8756	0,9345	0,8458	0,912
	> 64 (22)	0,9608	1,074	1,0061	1,105
GIM máximo bulbo	< 25 (22)	0,7888	0,8561	0,679	0,722
	25-34 (22)	0,811	0,8872	0,8171	0,8843
	35-44 (25)	0,8622	0,9285	0,8305	0,9036
	45-54 (25)	1,0839	1,1251	0,9359	1,0594
	55-64 (22)	1,001	1,159	1,0793	1,2148
	> 64 (22)	1,1813	1,3245	1,1972	1,3238
GIM máximo carótida interna	< 25 (22)	0,5924	0,6903	0,5548	0,6357
	25-34 (22)	0,7297	0,8216	0,6018	0,6587
	35-44 (25)	0,7273	0,778	0,6429	0,727
	45-54 (25)	0,7487	0,864	0,7374	0,7895
	55-64 (22)	0,9133	1,0347	0,7722	0,854
	> 64 (22)	1,0509	1,2175	0,9781	1,1466
GIM máximo tres segmentos	< 25 (22)	0,6857	0,813	0,616	0,6571
	25-34 (22)	0,7568	0,8463	0,7026	0,7695
	35-44 (25)	0,7795	0,8294	0,7126	0,7971
	45-54 (25)	0,8856	0,9469	0,816	0,8816
	55-64 (22)	0,963	1,0185	0,8991	0,9777
	> 64 (22)	1,0643	1,1058	1,0605	1,1336

GIM: grosor íntima-media; GIM máximo: media de los valores máximos de los seis territorios.

quintiles de la distribución de GIMc del Cardiovascular Health Study, grupos en los que el riesgo de infarto e ictus fue muy bajo (1,1%/año) considerando que se trataba de sujetos mayores de 65 años, con una media de edad de 72,5 años³, y son inferiores a los que presentan los sujetos que no desarrollaron enfermedad cardiovascular en el estudio ARIC, en el que la distribución de edad es similar a la de nuestra muestra². Junyent et al⁸ estudiaron un grupo de sujetos normolipémicos pero, a diferencia de nuestro estudio, no excluyeron otros factores de riesgo y sólo midieron la CC. Los valores de CC en nuestro estudio concuerdan mucho con los encontrados por ellos⁸.

La edad es la principal variable relacionada con el engrosamiento carotídeo en todos los segmentos, tanto en varones como en mujeres, en el nuestro y en la mayoría de los estudios en población general²⁻⁵. La evolución observada no siguió un modelo lineal. El engrosamiento del GIMc se hace más acusado a partir de la quinta década de la vida en los varones y la sexta en las mujeres, en consonancia con lo observado en otras poblaciones². La PAS y el cLDL se asociaron mucho menos con la progresión del GIMc y más a partir de 120 mmHg de PAS y 125 mg/dl de cLDL, lo que refuerza el papel de

estos dos factores de riesgo incluso en el intervalo considerado actualmente como no patológico.

AGRADECIMIENTOS

A Johan Gort y Eric de Groot (Academic Medical Center, Ámsterdam).

BIBLIOGRAFÍA

1. De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109:III33-8.
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;146:483-94.
3. 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.
4. Lorenz MW, Von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;37:87-92.

5. Dobs AS, Nieto FJ, Szklo M, Barnes R, Sharrett AR, Ko WJ. Risk factors for popliteal and carotid wall thicknesses in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol.* 1999;150:1055-67.
6. Smilde TJ, Van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2001;357:577-81.
7. Jarauta E, Junyent M, Gilabert R, Plana N, Mateo-Gallego R, De Groot E, et al. Sonographic evaluation of Achilles tendons and carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2009 [en prensa].
8. Junyent M, Gilabert R, Nunez I, Corbella E, Vela M, Zambon D, et al. Ecografía carotídea en la evaluación de aterosclerosis preclínica. Distribución de valores del grosor íntima-media y frecuencia de placas de ateroma en una cohorte comunitaria española. *Med Clin (Barc).* 2005;125:770-4.