



Universidad
Zaragoza



VALOR PREDICTIVO DE LA PRESENCIA DE ARTERIOSCLEROSIS FEMORAL EN LA PREDICCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

TRABAJO FIN DE GRADO

AUTORA

Teresa Borderías Villarroel

DIRECTOR

Dr. Fernando Civeira Murillo

SEXTO CURSO. FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA
Junio 2015

ÍNDICE

1. RESUMEN Y ABSTRACT	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. HIPÓTESIS	6
4. OBJETIVOS	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS	6
5. RESULTADOS	8
6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	16
7. LIMITACIONES	18
8. BIBLIOGRAFÍA	18

1. RESUMEN Y ABSTRACT

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: La prevención de las enfermedades cardiovasculares es un objetivo prioritario en los países desarrollados. El uso de técnicas de imagen no invasivas, como la ecografía, puede contribuir a detectar la arterioesclerosis subclínica y a predecir el riesgo de futuros eventos cardiovasculares. Nuestro objetivo fue determinar el valor predictivo de la presencia de placas femorales y compararlo con el de la existencia de placas tanto a nivel femoral como carotídeo para la predicción de enfermedades cardiovasculares de origen arterioesclerótico.

SUJETOS Y MÉTODO: Se estudiaron 612 pacientes dislipémicos con alto riesgo cardiovascular (el 20,9% eran mujeres con una mediana de edad de 55 años y el 79,1% eran hombres con una mediana de edad de 49 años). En cada sujeto se analizaron las mismas variables clínicas y se realizó una ecografía femoral y carotídea. Durante un periodo medio de seguimiento de 47,9 meses, se estudió la aparición de eventos cardiovasculares.

RESULTADOS: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en la presencia ni el número de placas carotídeas y femorales. Se registraron eventos cardiovasculares en 19 sujetos, de los cuales el 78,9% presentaban placas carotídeas y el 94,4% mostraban placas femorales. El tiempo de seguimiento libre de evento cardiovascular fue mayor para los sujetos sin placas carotídeas o femorales.

CONCLUSIÓN: La presencia de placas en el territorio iliofemoral, con o sin coexistencia de arterioesclerosis carotídea se asocia significativamente a la aparición de eventos cardiovasculares.

PALABRAS CLAVE: Riesgo cardiovascular. Arterioesclerosis subclínica. Placa de ateroma. Ecografía femoral. Ecografía carotídea.

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Cardiovascular diseases prevention is a high priority objective in developed countries. Non-invasive imaging techniques, like echography, can contribute to detect subclinical atherosclerosis and predict the risk of future cardiovascular events. Our aim was to determinate the predictive value of femoral plaques presence and to compare it with that of femoral and carotids plaques in order to predict de risk of atherosclerotic cardiovascular disease.

SUBJECT AND METHODS: 612 dislipemic high cardiovascular risk subjects were studied (20.9% women with a median age of 55 years and 79.1% men with a median age of 49 years). For each subject, the same clinical variables were analyzed and a femoral and carotid ultrasound was performed. During a mean follow-up period of 47.9 months, the occurrence of cardiovascular events was studied.

RESULTS: No statistically significant differences were found between both sex groups in the presence or number of femoral or carotids plaques. 19 cardiovascular events were registered in subjects, 78.9% of them had carotids plaques and 94,4% of them showed femoral plaques. The disease-free follow-up time was longer in subjects without atherosclerotic plaques.

CONCLUSION: The presence of femoral plaques, with or without the coexistence of carotid atherosclerosis, is strongly correlated with the occurrence of cardiovascular disease.

2. INTRODUCCIÓN

La arteriosclerosis es un proceso patológico sistémico, complejo y progresivo de la pared arterial que afecta especialmente a las arterias coronarias, cerebrales y de extremidades inferiores causando la mayoría de las enfermedades cardiovasculares (ECV). Las lesiones vasculares ateroscleróticas son el resultado de complejas interacciones entre células inflamatorias, elementos vasculares, plaquetas y lipoproteínas que regulan la expresión de genes y proteínas involucradas en el remodelado vascular¹.

Las ECV de origen arterioescleroso incluyen principalmente: la enfermedad coronaria cardíaca (ECC) manifestada por infarto agudo de miocardio, angina de pecho y/o gran parte de la insuficiencia cardíaca; la enfermedad cerebrovascular manifestada por accidente cerebrovascular (ACV) y accidente isquémico transitorio (AIT); la enfermedad arterial periférica manifestada por claudicación intermitente e isquemia crítica periférica y finalmente, la arterioesclerosis aórtica y el aneurisma aórtico torácico o abdominal².

Las ECV son la principal causa de muerte prematura en Europa, a pesar de que su mortalidad ha disminuido considerablemente durante las últimas décadas en muchos países europeos. Se estima que más de un 80% de la mortalidad por ECV tiene lugar en los países desarrollados³. En España, la mortalidad por ECV es la más frecuente, causando un 33% del total de los fallecimientos. Se calcula que los hombres tienen una mortalidad por enfermedad vascular coronaria del 39% (frente al 25% en las mujeres) y la mortalidad por enfermedad cerebrovascular es más frecuente en las mujeres (30% respecto al 25% de los hombres)⁴.

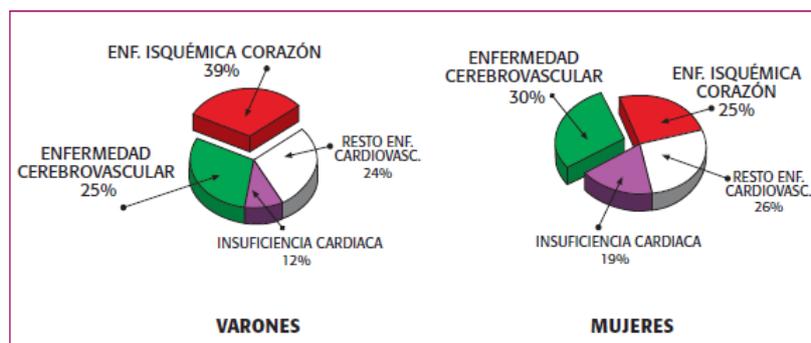


Figura 1. Mortalidad proporcional por las distintas enfermedades del sistema circulatorio en varones y mujeres (España 2004) Fuente: Villar Álvarez F et al⁴

A pesar de la disminución de las tasas de mortalidad específicas por edad de las ECV en la última década y del aumento de la esperanza de vida media, la incidencia de las ECV y sus complicaciones son muy frecuentes y constituyen una causa de invalidez importante, que contribuye en gran medida al aumento de los costes sanitarios⁵.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, la prevención de las ECV ha pasado a ser un objetivo prioritario en los países desarrollados. Debe comenzar desde el periodo prenatal y durar hasta el fin de la vida, ya que en las últimas décadas se ha demostrado que las lesiones arterioesclerosas comienzan a una edad temprana⁶. Las necropsias de pacientes jóvenes fallecidos por causas externas revelan la presencia de estrías grasas en el 100% de éstos, detectándose lesiones avanzadas en el 2% de los hombres en la segunda década de la vida y en el 28% de los hombres y 8% de las mujeres en la tercera⁷. Por tanto, los episodios clínicos de enfermedad cardiovascular están precedidos por varias décadas de lesiones silentes y progresivas de la pared arterial⁸. Además, en diversos estudios se ha comprobado que las medidas preventivas son beneficiosas en todas las edades, incluyendo la edad avanzada^{9,10}.

En los últimos años la investigación en el desarrollo de técnicas de imagen no invasivas ha tomado un papel relevante. El objetivo es que éstas puedan detectar la arterioesclerosis en etapas tempranas (arterioesclerosis preclínica) y predecir el riesgo de futuros eventos CV, a fin de poder actuar para modificar la historia natural de la enfermedad mediante el cambio del estilo de vida, el control estrecho de los factores de riesgo CV y/o el uso de fármacos¹¹. Dentro de las técnicas no invasivas, podemos encontrar la medición del índice tobillo/brazo por ecografía doppler o del calcio coronario por TAC, las cuales son recomendadas por las guías clínicas de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) del 2012 para la evaluación del riesgo CV de adultos asintomáticos con moderado riesgo CV (clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B)¹²⁻¹⁷. Sin embargo, la técnica de imagen más utilizada y extendida hasta el momento es la ecografía carotídea¹⁸. Se basa en la detección de placas ateroscleróticas con sus respectivas características (número, tamaño, irregularidad, ecogenicidad) así como en la medición del grosor íntima-media (GIM). Éste último, además de ser un indicador de la arteroesclerosis temprana, también mide la hipertrofia o hiperplasia del músculo liso, lo cual parece estar relacionado con factores genéticos, hipertensión y esclerosis asociada a la edad^{19,20}. La medida del GIM aporta como ventajas ser una técnica segura, barata, reproducible y disponible, así como ayuda al cribado de la arterioesclerosis y a la estratificación del riesgo de padecer futuros eventos CV^{21,22}. Sin embargo, por sus limitaciones y falta de evidencia no se recomienda su realización rutinaria^{23,24}. Según las guías clínicas de la SEC del 2012, su uso sólo estaría indicado en la evaluación del riesgo CV de adultos asintomáticos con moderado riesgo CV (clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B), ya que podría hacer variar el tipo de manejo terapéutico en estos pacientes^{19,20}.

Debido a las limitaciones de las anteriores técnicas de imagen y a que se necesita una mayor investigación en esta área, en este trabajo se estudia el papel de la ecografía en otro territorio arterial distinto, el femoral. Al igual que en el territorio carotídeo, la ecografía de alta resolución en modo B se propone como técnica de elección dado que, a además de medir el GIM, permite caracterizar la placa arterioesclerótica en función de su ecogenicidad^{25,26}. Esto último tiene una gran importancia, ya que las placas hipoecogénicas (mayor contenido lipídico) se asocian a un mayor riesgo de ECV futuras¹¹. A pesar de que el GIM femoral se ha investigado menos que el carotídeo, ha demostrado que mantiene una correlación lineal con los factores de riesgo arterioesclerótico clásicos (tabaco, hipercolesterolemia, diabetes mellitus o hipertensión arterial)²⁷⁻³², que se relaciona con la existencia de ECC con un valor predictivo superior al del GIM carotídeo^{33,34} y que se muestra más útil como fenotipo intermedio de riesgo cardiovascular^{35,36}. Además, parece ser que los pacientes con síndrome metabólico

tienen una afectación más precoz de las arterias femorales que de las carótidas, por lo que el uso de la ecografía femoral, principalmente en este grupo, pudiera mejorar la predicción del riesgo de futuras ECV³⁷. Sin embargo, no existen estudios prospectivos hayan comparado la ecografía carotídea y femoral en la predicción de eventos CV.

3. HIPÓTESIS

Al ser el territorio femoral una localización precoz y frecuente de arteriosclerosis y teniendo en cuenta que la ecografía permite detectar fácilmente las lesiones vasculares desde fases tempranas en dicha localización; la ecografía femoral conseguirá identificar a sujetos con un mayor riesgo de sufrir eventos CV, convirtiéndose en un buen factor predictivo de eventos CV y siendo superior a la detección de arteriosclerosis en territorio carotídeo.

4. OBJETIVOS

- Determinar el valor predictivo de la presencia de placas femorales en la predicción de eventos CV en una población de alto riesgo debido a la presencia de una hiperlipemia.
- Comparar el valor predictivo de la presencia de placas a nivel femoral y carotídeo en la predicción de eventos cardiovasculares en la población anteriormente citada.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

- **SUJETOS:** Se seleccionaron todos los sujetos atendidos en la Unidad Clínica y de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis del Hospital Universitario Miguel Servet (H.U.M.S) que presentaron cualquier tipo de dislipemia entre el 28/02/2011 y el 20/10/2014.
- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**
 - Edad superior a 30 años
 - Sonografía de alta resolución completa de ambas arterias carotídeas y territorio iliofemoral.
 - Seguimiento mínimo de 1 año de cada paciente
- **DETERMINACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS:**

Las variables del estudio fueron evaluadas a su inicio. Las variables clínicas incluyen la historia médica del paciente (diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA) y tabaquismo), las medidas antropométricas (peso, altura y perímetro de cintura) y la tensión arterial. El peso corporal fue determinado con los pacientes descalzos mediante una báscula calibrada con una precisión de hasta 0,1 kg. La altura fue medida con una precisión de hasta 1 mm gracias a un estadímetro de pared. El índice de masa corporal (IMC) se calculó mediante la fórmula de peso en kg dividido por el cuadrado

de la altura en metros. El perímetro de cintura fue tomado en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca utilizando una cinta antropométrica. La tensión arterial se determinó usando un oscilómetro semiautomático validado por triplicado (Omron M3; Omron).

La analítica basal se realizó tras un periodo de al menos 5 semanas sin tratamiento hipolipemiante y con dieta baja en lípidos. Las extracciones sanguíneas se obtuvieron mediante venopunción tras al menos 12 horas de ayuno en las tres ocasiones anteriormente citadas. El colesterol total, los triglicéridos y el colesterol HDL fueron cuantificados en suero gracias métodos enzimáticos estandarizados (Olympus AU2700 autoanalyzer; Beckman Coulter). El colesterol LDL se estimó con la fórmula Friedewald cuando los triglicéridos eran <400 mg/dL. El colesterol no HDL fue calculado como el colesterol total menos el colesterol HDL. La apolipoproteína (apo) A1, apoB, lipoproteína (Lp)-(a) y proteína C reactiva (PCR) se determinaron en suero mediante inmunonefelometría con anticuerpos policlonales (IMMAGE Immunochemistry System; Beckman Coulter). La glucosa se midió mediante un test enzimático UV (método hexoquinasa, AU5800; Beckman Coulter).

- **ECOGRAFÍA:** Todos los pacientes fueron evaluados mediante un protocolo de ecografía vascular 2D. Se examinó la presencia de placas arterioescleróticas en la bifurcación carotídea y en las arterias iliofemorales. Se definió como placa a toda protusión localizada en la luz arterial de un grosor >0,5mm o >50% del GIM, o todo engrosamiento difuso de >1 mm medido entre las interfases de la media adventicia y la íntima. Se realizó una determinación semiautomatizada del GIM carotídeo y femoral. Los estudios ecográficos fueron procesados mediante el programa de análisis QLab9.0 (Philips Healthcare, Bothel, WA, USA) en el laboratorio de imagen del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). La calidad de la imagen fue evaluada como óptima, subóptima o no interpretable y la inclusión en el estudio se realizó por consenso. Se encontró una buena reproducibilidad en la presencia de placas en todos los territorios arteriales evaluados ($\kappa=0,75$ para las carótidas, 0,89 para la aorta y 0,88 para las iliofemorales)^{38,39}.
- **SEGUIMIENTO:** Todos los antecedentes de los pacientes fueron revisados hasta el último contacto con el sistema sanitario, analizando diferentes apartados en la Intranet del H.U.M.S (episodios, bioquímica y hematología, microbiología, anatomía patológica, radiodiagnóstico, informes de alta, otros informes, informes de urgencias y atención primaria) y revisando la historia clínica electrónica del SALUD de cada uno.
- **DEFINICIONES DE ECV:** Se acordó considerar como ECV los siete siguientes ítems:
 - Muerte
 - Infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal
 - Accidente cerebrovascular (ACV) no mortal
 - Hospitalización por angina inestable con revascularización urgente
 - Hospitalización por angina inestable sin revascularización
 - Todo procedimiento de revascularización (arterial, coronaria, periférica)

- Hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva
- **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Los datos fueron analizados con el programa estadístico informático SPSS. Los valores calculados se presentan como mediana \pm rango intercuartil para las variables continuas y como porcentaje para las variables discretas, ya que las variables cuantitativas presentaron una distribución no normal. Para determinar la distribución de la muestra se utilizó la prueba de bondad de ajuste de Kolmogórov-Smirnov. Con el objetivo de comparar las variables dicotómicas se utilizó la prueba de chi cuadrado (χ^2). Para analizar la asociación entre variables continuas y dicotómicas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Además, el análisis de supervivencia se realizó con el estimador de Kaplan-Meier. Se eligió el límite de 95% como indicador de significación estadística ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS

De los 696 pacientes dislipémicos que figuraban en nuestra base de datos con ecografía femoral y carotídea, se seleccionaron finalmente 612, de acuerdo a los criterios de inclusión. Se excluyeron un total de 84 pacientes, ya que 80 no cumplían el seguimiento mínimo de 12 meses y 4 no tenían la ecografía femoral grabada. Entre los 612 sujetos incluidos, se encontraron 128 mujeres (20,9%) y 484 hombres (79,1%).

En primer lugar en el análisis estadístico se comprobó el tipo de distribución de la muestra con la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Se utilizaron como variables: edad, colesterol total (CT), colesterol no-HDL, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos (Tg), Lp(a), apo A1, apo B, glucosa, hemoglobina glicosilada (HbA1c), PCR, perímetro de cintura e IMC. Se comprobó que se trataba de una distribución no normal por lo que el resto del análisis se realizó con test estadísticos no paramétricos.

En la tabla 1 se muestran las variables clínicas agrupadas por sexo. El análisis estadístico de las variables cuantitativas continuas se realizó con la prueba U de Mann-Whitney y el de las cualitativas (tabaquismo, DM, HTA y antecedentes personales de ECV) con la chi cuadrado de Pearson. Se observó que había diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en 9 de las 17 variables estudiadas: edad ($p=0,000$), tabaquismo ($p=0,001$), perímetro de cintura ($p=0,000$), colesterol total ($p=0,000$), triglicéridos ($p=0,000$), colesterol HDL ($p=0,000$), colesterol LDL ($p=0,011$), apo 1 ($p=0,000$) y apo B ($p=0,003$).

Tabla nº 1. Variables clínicas agrupadas por sexos

	HOMBRES	MUJERES	VALOR P
Edad (años)	49,0 (41,0-55,0)	55,0 (48,0-60,75)	0,000
HTA (n, (%))	136 (28,1%)	36 (28,1%)	0,912
DM (n, (%))	42 (8,7%)	11 (8,6%)	0,976
ECV (n, (%))	68 (14%)	11 (8,6%)	0,169
No fumador (n, (%))	139 (28,7%)	56 (43,8%)	0,001
Ex fumador (n, (%))	198 (40,9%)	32 (25,0%)	
Fumador activo (n, (%))	147 (30,4%)	40 (31,3%)	
Cintura (cm)	97,0 (91,0-103)	87,5 (79,1-97,8)	0,000
CT (mg/dL)	284 (252-321)	306 (278-345)	0,000
Tg (mg/dL)	195 (120-333)	117 (91,0-212)	0,000
Colesterol NO-HDL (mg/dL)	238 (206-272)	249 (214-290)	0,069
Colesterol HDL (mg/dL)	44,0 (37,0-52,0)	56,0 (46,0-66,0)	0,000
Colesterol LDL (mg/dL)	200 (167-237)	212 (182-248)	0,011
Lp(a) (mg/dL)	22,8 (8,01-59,1)	26,4 (11,4-57,2)	0,334
Apo A1 (mg/dL)	136 (123-156)	157 (138-180)	0,000
Apo B (mg/dL)	144 (121-168)	156 (130-181)	0,003
PCR (mg/dL)	1,80 (0,900-3,43)	2,25 (0,800-4,68)	0,198
Glucosa (mg/dL)	93,0 (85,0-102)	90,0 (83,0-99,8)	0,105
HbA1c (%)	5,50 (5,28-5,70)	5,40 (5,20-5,70)	0,654

Se realizó también el análisis de la presencia de placas arterioescleróticas en territorio carotídeo. En el 39,1% de los sujetos se encontró placa de arterioesclerosis en el sector carotídeo. Como se puede observar en el gráfico nº 2, la presencia de arterioesclerosis carotídea en ambos sexos fue similar. El 39,2% de los varones mostró como mínimo una placa arteriosclerosa frente a un 38,7% de las mujeres, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,932$).

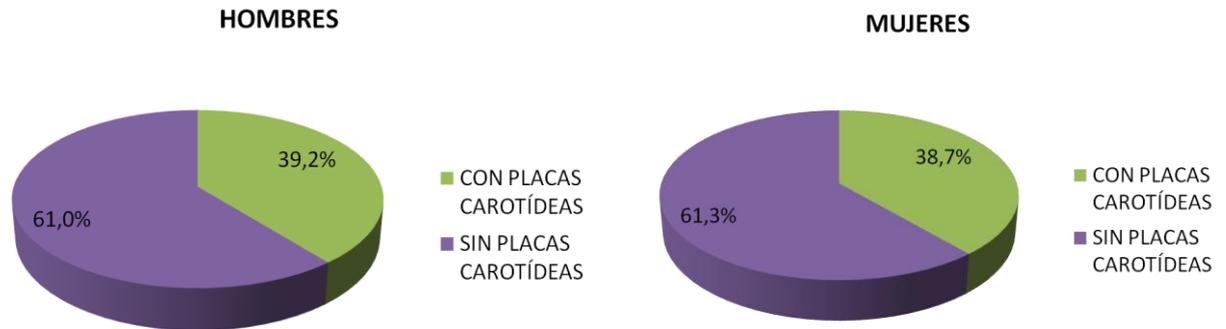
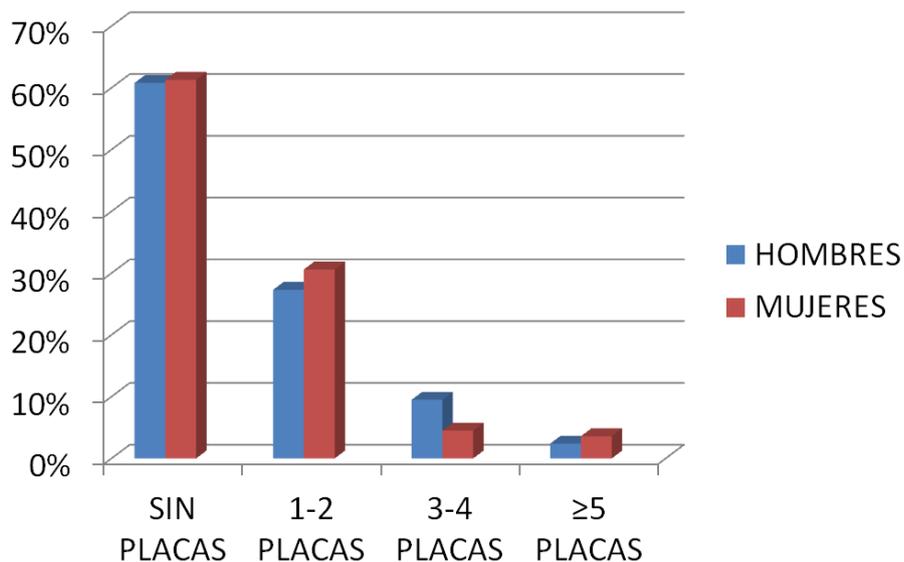


Gráfico nº 2. Porcentajes de sujetos con placa carotídea por sexos

Los porcentajes de hombres y mujeres en relación al número total de placas carotídeas observadas se reflejan en la gráfica nº 3. En el 60,8% de los hombres y en el 61,3% de las mujeres no se encontró ninguna placa; en el 27,3% de los hombres y en el 30,6% de las mujeres se observaron 1 o 2 placas; el 9,50% de los hombres y el 4,5% de las mujeres mostraron 3 o 4 placas; en el 2,4% de los hombres y en el 3,6% de las mujeres se encontraron ≥ 5 placas. Tras el análisis de estos datos con la chi cuadrado de Pearson, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres respecto al número de placas arterioscleróticas carotídeas ($p=0,112$).



Gráfica nº 3. Presencia de placas de arterioesclerosis carotídea (% de placas en hombres y mujeres)

Así mismo se analizó la presencia de placas arterioescleróticas en el territorio femoral. En el 41,8% de los pacientes se encontró mínimo una placa femoral. Tal y como se refleja en la gráfica nº 4, el 60,3% de los varones mostró lesiones arteriosclerosas femorales frente a un 50,0% de las mujeres, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,068$).

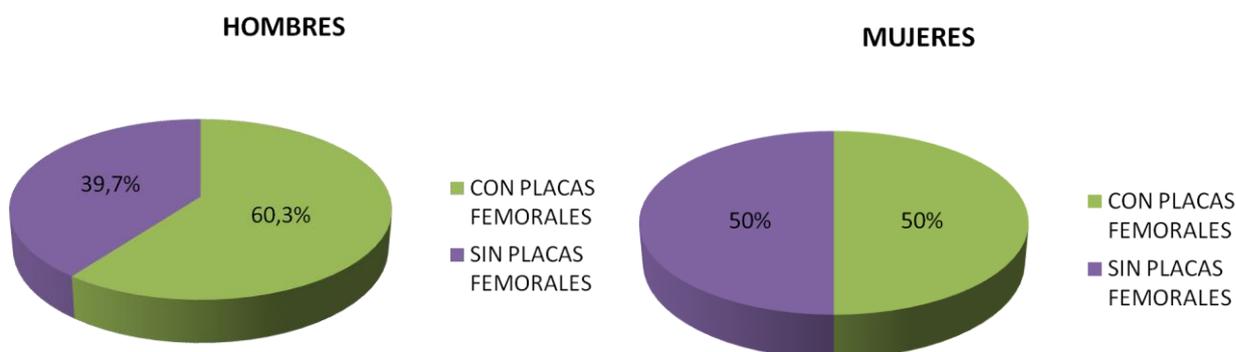
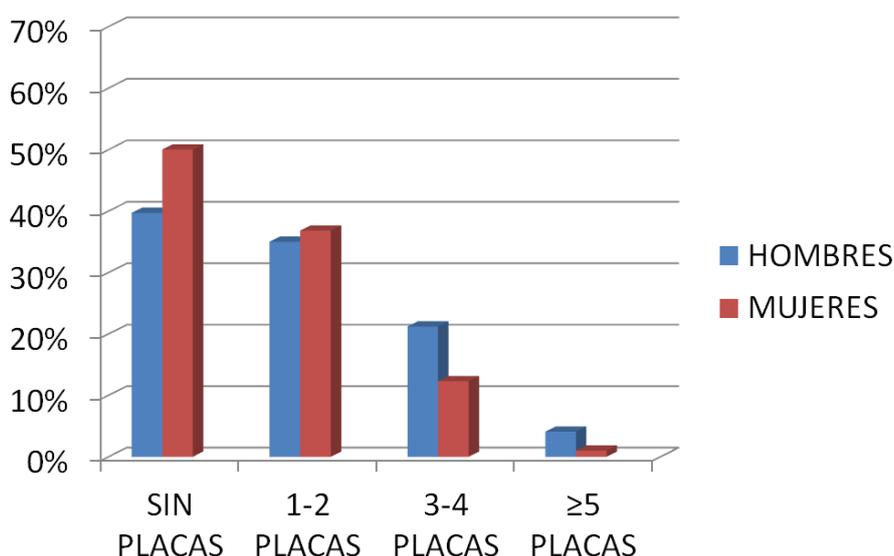


Gráfico nº 4. Porcentajes de arterioesclerosis femoral por sexos

Los porcentajes de hombres y mujeres en relación con el número de placas femorales se pueden apreciar en la gráfica nº 5, en el 39,7% de los hombres y en el 50,0% de las mujeres no se encontró ninguna placa; en el 35,1% de los hombres y en el 36,8% de las mujeres se observaron 1 o 2 placas; el 21,2% de los hombres y el 12,3% de las mujeres mostraron 3 o 4 placas; en el 4,10% de los hombres y en el 1,00% de las mujeres se encontraron ≥ 5 placas. Tras el análisis estadístico con la chi cuadrado de Pearson, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos ($p=0,222$).



Gráfica nº 5. Presencia de arterioesclerosis femoral (% de placas en hombres y mujeres)

Así mismo, se decidió estudiar las diferencias existentes entre los pacientes que habían tenido un evento cardiovascular posterior a la ecografía y los que no habían sufrido ninguno. 19 de los 612 sujetos estudiados (3,1% del total) sufrieron algún tipo de evento de los descritos

en el apartado “Material y métodos” en el periodo de seguimiento posterior a la realización de la ecografía. La tabla nº 2 recoge los distintos eventos registrados y su frecuencia absoluta.

Tabla nº 2. Tipos de eventos recogidos en el seguimiento de los sujetos

EVENTO		Nº	TOTAL
CARDIOVASCULAR ISQUÉMICO	Éxito	2	16
	IAM no mortal	4	
	ACV no mortal	1	
	Angina inestable con revascularización urgente	5	
	Angina inestable sin revascularización urgente	1	
	Procedimiento de revascularización arterial	3	
HOSPITALIZACIÓN POR INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA		3	3

En la tabla nº 3 se muestran las variables clínicas en los dos grupos citados. El análisis estadístico de las variables cuantitativas continuas se realizó con la prueba U de Mann-Whitney y el de las cualitativas (sexo, tabaquismo, DM, HTA y antecedentes personales de ECV) con la chi cuadrado de Pearson. Se observó que había diferencias estadísticamente significativas entre los que habían tenido un evento cardiovascular y los que no en 5 de las 18 variables estudiadas: edad ($p=0,000$), HTA ($p=0,033$), DM ($p=0,006$), antecedentes personales de ECV ($p=0,001$) y glucosa ($p=0,002$).

Tabla nº 3. Variables clínicas según presencia de evento post-ecografía

	NO EVENTO POST-ECO	SÍ EVENTO POST-ECO	VALOR P
Edad (años)	50,0 (42,0-56,0)	57,0 (53,0-65,0)	0,000
Mujeres (n, (%))	124 (20,9%)	4 (21,1%)	0,991
Hombres (n, (%))	468 (71,1%)	15 (78,9%)	
HTA (n, (%))	160 (27,0%)	11 (57,9%)	
DM (n, (%))	48 (8,10%)	5 (26,3%)	0,006
ECV (n, (%))	70 (11,8%)	8 (42,1%)	0,001
No fumador (n, (%))	189 (31,9%)	6 (31,6%)	0,891
Ex fumador (n, (%))	221 (37,3%)	8 (42,1%)	
Fumador activo (n, (%))	182 (30,7%)	5 (26,3%)	
Cintura (cm)	96,0 (89,0-103)	93,0 (86,0-99,0)	0,263
CT (mg/dL)	288 (255-325)	305 (250-343)	0,389
Tg (mg/dL)	176 (110-301)	236 (129-362)	0,128
Colesterol No-HDL (mg/dL)	240 (207-276)	264 (215-298)	0,272
Colesterol HDL (mg/dL)	46,0 (38,0-56,0)	45,0 (37,0-52,0)	0,277
Colesterol LDL (mg/dL)	202 (172-240)	197 (155-260)	0,823
Lp (a) (mg/dL)	23,3 (8,90-58,9)	28,0 (12,8-57,0)	0,539
Apo A1 (mg/dL)	139 (125-161)	140 (125-155)	0,622
Apo B (mg/dL)	146 (123-169)	146 (130-191)	0,286
PCR (mg/dL)	1,80 (0,900-3,70)	2,70 (1,10-3,90)	0,512
Glucosa (mg/dL)	92,0 (84,0-101)	99,0 (91,0-129)	0,002
HbA1c (%)	5,50 (5,20-5,70)	5,70 (5,30-6,10)	0,128

Se analizaron también las diferencias ecográficas encontradas entre los pacientes con y sin evento postecografía. Tal y como se muestra en el gráfico nº6, en el territorio carotídeo se observó que existían placas en el 78,9% de los pacientes con evento frente al 37,5% de los pacientes sin evento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,000$ calculada por la chi cuadrado de Pearson).

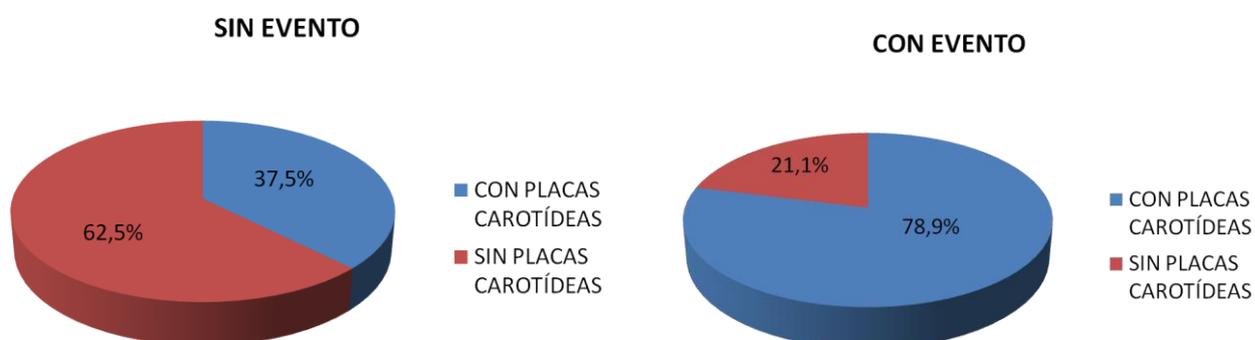


Gráfico nº 6. Porcentajes de sujetos con placas arterioescleróticas carotídeas según la existencia de evento postecográfico

Como se puede observar en el gráfico nº7, en el estudio ecográfico arterial iliofemoral se encontraron placas en el 94,4% de los pacientes con evento frente al 56,5% de los pacientes sin evento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$ calculada por la chi cuadrado de Pearson).



Gráfico nº7. Porcentajes de sujetos con placas arterioescleróticas femorales según la existencia de evento postecográfico

Finalmente, se decidió realizar un análisis de la supervivencia con la ayuda del estimador de Kaplan-Meier. El 92% de los sujetos con arterioesclerosis carotídea no sufrió ningún tipo de evento frente al 98,6% de los que no sufrían dicha patología. Se entendió como tiempo de supervivencia los meses de seguimiento libres de evento cardiovascular. Al comparar el tiempo de supervivencia medio de los pacientes sin placas carotídeas que fue de 47,7 meses (IC 95% 47,3-48,0, error típico =0,172) frente al de los sujetos con placas que fue de 44,9 meses (IC 95% 43,8-46,0, error típico =0,557), obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,000$). En el gráfico nº 8 se puede observar la función de supervivencia comparativa de dichos grupos.

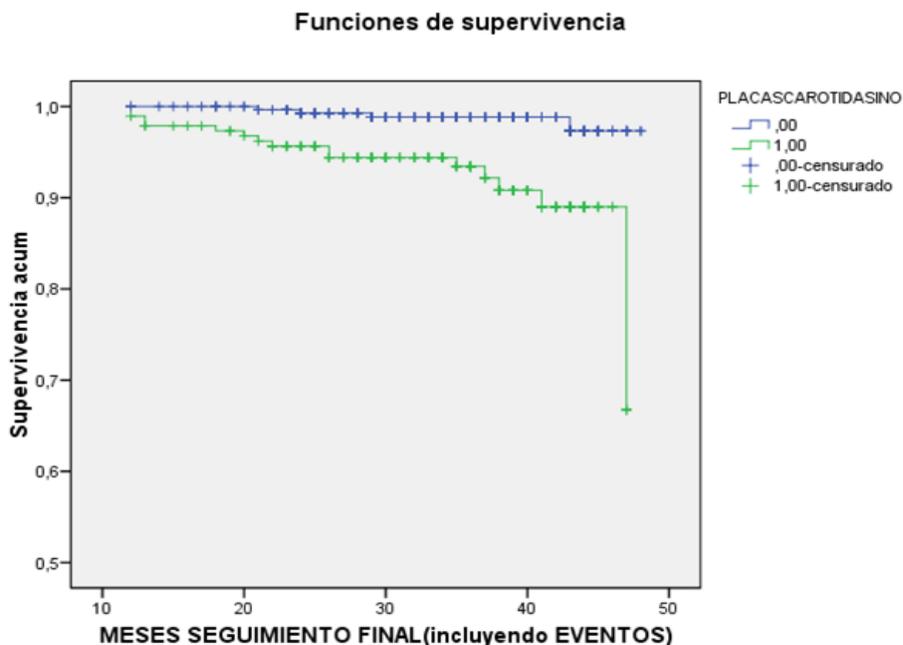


Gráfico n°8. Función de supervivencia comparativa entre los pacientes con (línea verde) y sin (línea azul) arterioesclerosis carotídea

En el estudio de la supervivencia de los pacientes con arterioesclerosis femoral se encontró que el 99,5% de los pacientes sin placas femorales no desarrolló ningún tipo de evento cardiovascular en los meses de seguimiento frente al 93,8% de los sujetos con arterioesclerosis femoral. El tiempo medio de supervivencia de los sujetos sin placas fue de 47,9 meses (IC 95% 47,6-48,1, error típico =0,131) frente al de los sujetos con placas que fue de 46,4 meses (IC 95% 45,6-47,1, error típico =0,394), obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p = 0,002$). En el gráfico n° 9 se puede observar la función de supervivencia que compara ambos grupos.

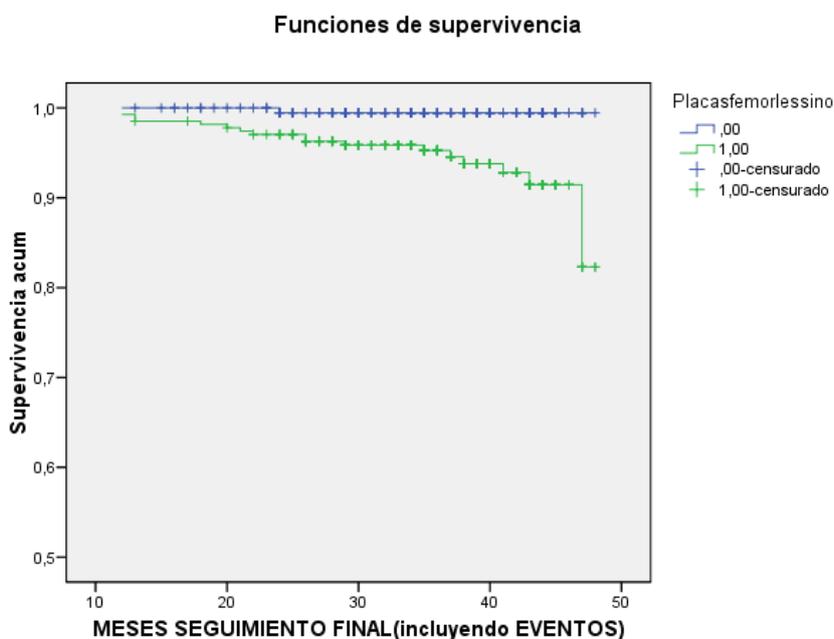


Gráfico n°9. Función de supervivencia comparativa entre los pacientes con (línea verde) y sin (línea azul) arterioesclerosis femoral

El último análisis de supervivencia se realizó para comparar los sujetos que padecían arterioesclerosis carotídea o femoral con los que no tenían ningún tipo de lesión ecográfica en los territorios estudiados. Se encontró que el 93,8% de los sujetos con arterioesclerosis carotídea o femoral no sufrió ningún evento en el seguimiento frente al 99,6% de los pacientes sin placas (solamente se registró 1 evento en el grupo de pacientes sin lesiones ecográficas). El tiempo medio de supervivencia de los pacientes sin arterioesclerosis carotídea o femoral fue de 47,9 meses (IC 95% 47,6-48,1, error típico =0,121) y el de los sujetos con placas carotídeas o femorales fue de 46,4 meses (IC 95% 45,6-47,1, error típico =0,394), obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p = 0,001$). El gráfico nº10 muestra la función de supervivencia comparativa de los citados grupos.

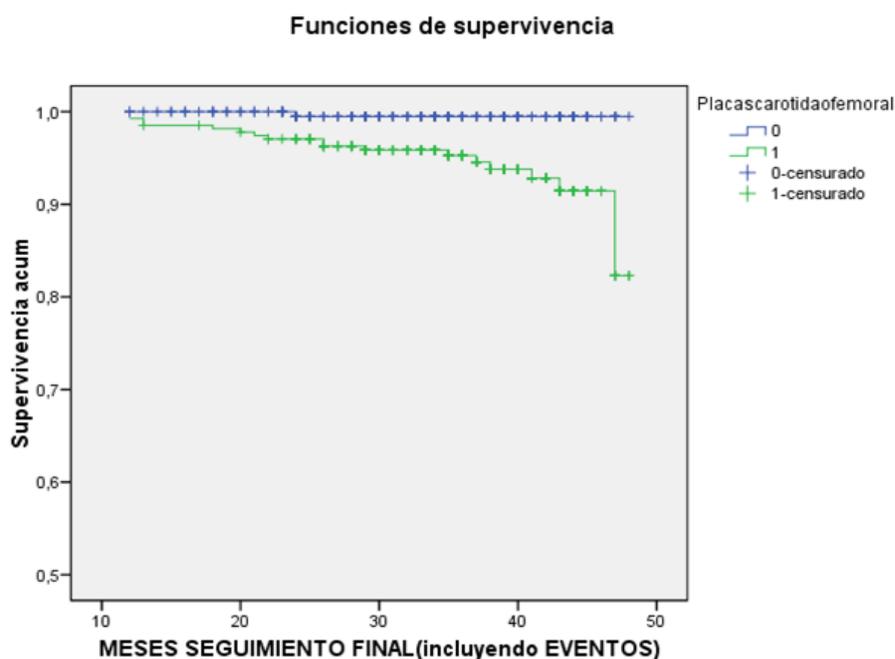


Gráfico nº10. Función de supervivencia comparativa entre los pacientes con (línea verde) y sin (línea azul) arterioesclerosis femoral o carotídea

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Tras la realización e interpretación de este estudio, principalmente, se pueden destacar tres puntos muy relevantes. En primer lugar, la alta prevalencia de la arterioesclerosis carotídea y femoral en ambos sexos. En nuestro estudio se encontraron placas femorales en el 60,3% de los hombres y en el 50,0% de las mujeres, así como placas en territorio carotídeo en el 39,2% de los hombres y en el 38,7% de las mujeres. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los sujetos estudiados son de alto riesgo, ya que todos sufrían algún tipo de dislipemia. Para tener una idea de la prevalencia de arterioesclerosis en la población general, se pueden revisar los datos de un estudio publicado recientemente llamado PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis)³⁹. En él se analizaron 4184 sujetos asintomáticos de entre 40 y 54 años con el objetivo de evaluar la prevalencia y la extensión de la arterioesclerosis subclínica mediante el examen de diferentes territorios vasculares (carotídeo, aórtico abdominal, iliofemoral y

coronario). Se encontró arterioesclerosis subclínica en el 63% de los participantes (en el 71% de los hombres y en el 48% de las mujeres). Casi la mitad de los sujetos examinados sufrían arterioesclerosis subclínica intermedia o generalizada, a pesar de estar clasificados como personas de bajo riesgo por las escalas de valoración de riesgo tradicionales como el SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) o el Framingham. Con los anteriores datos se puede concluir que la detección temprana de arterioesclerosis subclínica mediante técnicas de imagen no invasivas como, por ejemplo, la ecografía puede ayudar a la reclasificación del riesgo cardiovascular de sujetos de bajo riesgo (principalmente) y de esta forma, guiar el manejo terapéutico y evitar la aparición de eventos cardiovasculares.

En segundo lugar, cabe destacar la mayor frecuencia de la arterioesclerosis femoral en comparación con la carotídea. En nuestro estudio encontramos que el 39,1% de los sujetos tenían placas carotídeas frente al 41,8% con placas femorales. El predominio de la arterioesclerosis femoral podría deberse al flujo turbulento y al consecuente efecto “cizalla” de la sangre en este territorio debido a la curvatura arterial femoral.⁴⁰ Así mismo, en el estudio PESA, la arterioesclerosis femoral fue la que se observó con más frecuencia, en un 44% de los sujetos (frente al 31% en el carotídeo, 25% en la aorta y 18% en las coronarias). Se confirmó que el sector iliofemoral era el más afectado independientemente de la edad, el género o la clasificación de riesgo de los pacientes. Además, la presencia de placas femorales se asoció a una probabilidad del 70% de encontrar arterioesclerosis en otros territorios. Y, sin embargo, la ausencia de arterioesclerosis iliofemoral se relacionó con una probabilidad del 67% de no tener placas en ningún otro sector estudiado.³⁹ Esto último permite concluir que el territorio vascular femoral es el que más precozmente se afecta por la arterioesclerosis.

Finalmente, otro punto importante que hay que recalcar es la asociación entre los eventos cardiovasculares y la presencia de placas carotídeas y/o femorales. En nuestro estudio, dentro del grupo de sujetos que sufrieron algún tipo de evento cardiovascular en el periodo de seguimiento, se detectaron placas carotídeas en el 78,9% frente al 94,4% de placas femorales encontradas. Si se compara la asociación entre los eventos cardiovasculares y la arterioesclerosis en el territorio femoral o carotídeo, los anteriores datos sugieren que existe una asociación más potente entre los eventos y las placas femorales. Teniendo en cuenta que la mayoría de pacientes que sufrieron un evento cardiovascular presentaban lesiones arterioescleróticas carotídeas y/o femorales, podemos concluir que la ecografía tiene un gran valor predictivo negativo, ya que el riesgo a medio plazo de sufrir una ECV es mínimo en ausencia de placas.

Como conclusión, nuestros resultados son relevantes y tienen importantes implicaciones en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares. La presencia de placas en el territorio iliofemoral, con o sin coexistencia de arterioesclerosis carotídea se asocia significativamente a la aparición de eventos cardiovasculares. Por tanto, la ecografía femoral puede ser una técnica útil para la estratificación del riesgo de evento cardiovascular a medio plazo.

7. LIMITACIONES

1. Los sujetos de nuestro estudio forman parte de una población de alto riesgo cardiovascular con dislipemia, por tanto la extrapolación de los resultados a la población general es complicada.
2. El total de eventos cardiovasculares registrados fue de 19, por lo que se puede considerar un número todavía pequeño para establecer conclusiones definitivas, a pesar de haber obtenido resultados estadísticamente significativos.
3. El periodo de seguimiento medio de unos 4 años (47,9 meses) pudiera no ser lo suficientemente prolongado como para hacer un cálculo para la estimación del riesgo a largo plazo.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011; 473:313.
2. Wilson P. Estimation of cardiovascular risk in an individual patient without known cardiovascular disease. [Monografía en Internet]. Gersh B (Ed), UpToDate; 2015 [acceso 15 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
3. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Risk Estimation and the Prevention of Cardiovascular Disease. A National Clinical Guideline. 2007. Report No. 97:[acceso 15 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>
4. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Donado Campos JM, Rodriguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA, 2007.
5. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Botker HE, Sorensen HT. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ*. 2012; 344:e356
6. Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999; 319:1403-7
7. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Tracy RE, Malcom GT, Herderick EE, et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation*. 2000; 102:374-9.
8. Junyent M, Gilabert R, Nuñez I, Corbella E, Cofán M, Zambón D, et al. Femoral ultrasound in the assessment of preclinical atherosclerosis. Distribution of intima-media thickness and frequency of atheroma plaques in a Spanish community cohort. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131:566-71.
9. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, Staessen JA, Gueyffier F. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010; 28:1366-72.
10. Doolan DM, Froelicher ES. Smoking cessation interventions and older adults. *Prog Cardiovasc Nurs* 2008; 23:119-27.

11. Orejas M. Papel de la ecografía femoral en la evaluación de la arterioesclerosis preclínica. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131(15): 579-80.
12. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl Med* 2001; 344:1608-21
13. McDermott MM, Greenland P, Liu K, et al. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the walking and leg circulation study. *Ann Intern Med* 2002; 136:873-83.
14. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993; 270:465-69.
15. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardioloascular system. *Circulation* 2007; 116:85-97.
16. Van Werhoven JM, Gaemperli O, Schuijf JD, et al. Multislice computered tomography coronary angiography for risk stretification in patients with an intermediate pretest likelihood. *Heart* 2009; 95:1607-11.
17. Mollmann H, Liebetrau C, Nef HM, Hamm CW. The Swedish paradox: or is there really no gender difference in acute coronary syndromes? *Eur Heart J* 2011; 32-3070-2.
18. 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 23 Suppl 1:33-8
19. 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.
20. Sramek A, Bosch JG, Reiber JH, Van Oostayen JA, Rosendaal FR. Ultrasound assessment of atherosclerotic vessel wall changes: reproducibility of intima-media thickness measurements in carotid and femoral arteries. *Invest Radiol* 2000; 35:699-706.
21. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid Intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7:1025.
22. Redberg RF, Vogel RA, Criqui MH, et al. 34th Bethesda Conference : Task force #3— What is the spectrum of current and emerging techniques for the noninvasive measurement of atherosclerosis? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1886.
23. Tzoulaki I, Liberopoulos G, Ioannidis JP. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score. *JAMA* 2009; 302:2345.
24. Mark DB, Shaw LJ, Lauer MS, et al. 34th Bethesda Conference : Task force #5—Is atherosclerosis imaging cost effective? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1906.
25. Ibañez B, Pinero A, Orejas M, Badimón JJ. Nuevas técnicas de imagen para la cuantificación de la carga ateroesclerótica global. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60:299-309.
26. Tegos T, Sohail M, Sabetai M, Robles P, Akbar N, Pare G, et al. Echomorphologic and histopatologic characteristics of unstable carotid plaques. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21:1937-44.
27. Cheng K-S, Mikhailidis D, Hamilton G, Steifalian A. A review of the carotid and femoral intima-media thickness as an indicator of the presence of peripheral vascular disease and cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Res*. 2002; 54:528-38.

28. Kekäläinen P, Sarlund H, Farin P, Kaikanen E, Yang X, Laakso M. Femoral atherosclerosis in middle-aged subjects: association with cardiovascular risk factors and insulin resistance. *Am J Epidemiol.* 1996; 144:742-8.
29. Leng GC, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Ebrahim S, et al. Femoral atherosclerosis in an older British population: prevalence and risk factors. *Atherosclerosis.* 2000; 152:167-74.
30. Wallenfeldt K, Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B. Carotid and femoral atherosclerosis, cardiovascular risk factors and C-reactive protein in relation to smokeless tobacco use or smoking in 58-year-old men. *J Intern Med.* 2001; 250:492-501.
31. Knoflach M, Kiechl S, Kind M, Said M, Sief R, Gisinger M, et al. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young males. ARMY Study (Atherosclerosis Risk-Factors in Male Youngsters). *Circulation.* 2003; 108:1064-9.
32. Paul TK, Srinivasan SR, Chen W, Li S, Bond G, Tang R, et al. Impact of multiple cardiovascular risk factors on femoral artery intima-media thickness in asymptomatic young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol.* 2005; 95:469-73.
33. Held C, Hjelmdahl P, Erisksson SV, Björkander I, Forslund L, Rehnqvist N. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J.* 2001; 22:62-72.
34. Lekakis JP, Papamichael C, Papaioannou TG, Stamatelopoulos KS, Cimponeriu A, Protogerou AD, et al. Intima-media thickness score from carotid and femoral arteries predicts the extent of coronary artery disease. *Int J Cardiovascular Imaging.* 2005; 21:495-501.
35. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence. *Arterioscler Thromb.* 1993; 13:1404-11.
36. Wittekoek M, De Groot E, Prins M, Trip M, Büller H, Kastelein JJ. Differences in intima-media thickness in the carotid and femoral arteries in familial hypercholesterolemic heterozygotes with and without clinical manifestations of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 1999; 146:271-9.
37. Vaudo G, Marchesi S, Siepi D, Brozzetti M, Mannarino MR, Pirro M, et al. Metabolic syndrome and preclinical atherosclerosis: focus on femoral arteries. *Metabolism.* 2007; 56:541-6.
38. Jarauta E, Mateo-Gallego R, Bea A, Burillo E, Calmarza P, Civeira F. Carotid intima-media thickness in subjects with no cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol.* 2010 Jan; 63(1):97-102.
39. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M et al. Prevalence, Vascular Distribution and Multi-territorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation.* 2015 Apr 16. pii: CIRCULATIONAHA.114.014310.
40. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, Cosentino F, Stricker H, Falk E, Schouten O, Lekakis J, Amann-Vesti B, Siclari F, Poredos P, Novo S, Brodmann M, Schulte KL, Vlachopoulos C, De Caterina R, Libby P, Baumgartner I. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2014; 35:112-19.