

## ATEROSCLEROSIS SUBCLINICA

### UN INDICE OBJETIVO DE SUSCEPTIBILIDAD Y RIESGO VASCULAR

JOSE PABLO WERBA, LUIS A. CUNIBERTI, VERONICA MARTINEZ, RICARDO H. REY

*Centro de Lípidos y Detección precoz de la Aterosclerosis, Fundación Favaloro, Buenos Aires*

**Resumen** La observación clínica indica que la susceptibilidad de cada sujeto a desarrollar aterosclerosis no depende exclusivamente de su exposición a los FRV clásicos o "emergentes". Aunque recientes investigaciones con animales transgénicos sugieren la existencia de condicionantes genéticos adicionales, la situación en el humano es menos conocida. Si bien es posible que el proyecto genoma humano permita identificar marcadores específicos, hasta el presente la única manera concreta y precoz de distinguir al sujeto susceptible es la detección no invasiva de aterosclerosis. La exploración de vasos superficiales por ecotomografía de alta resolución acoplada a métodos apropiados de procesamiento de imágenes permite realizar una evaluación cuali y cuantitativa altamente reproducible de las lesiones arteriales, desde sus etapas más tempranas. El método adquiere singular relevancia clínica por el valor adicional de la detección de aterosclerosis silente para la predicción del riesgo vascular global, un índice que influye significativamente en la toma de decisiones médicas. Es presumible que la inclusión de los resultados de este tipo de estudios en la recategorización del riesgo vascular de sujetos asintomáticos permita dirigir las intervenciones de prevención primaria de una manera más racional y reducir su relación costo/beneficio.

**Abstract** *Preclinical atherosclerosis. A positive index of increased susceptibility and vascular risk.* Clinical data suggest that the individual susceptibility to atherosclerosis is not accounted for only by exposure to classical or "emerging" vascular risk factors. Although recent investigations with transgenic animals have revealed new genetic determinants of susceptibility, little is known concerning this situation in human beings. Even though the human genome project might uncover specific genetic markers in the future, the only early and objective method to identify the susceptible individual at present is to detect atherosclerosis non-invasively. High resolution B-mode ultrasonography of superficial arteries coupled with advanced computer-assisted image processing systems is a highly reproducible method to perform a quali-quantitative early evaluation of already developed wall lesions. Clinically more significant, the detection of silent atherosclerosis has an additional value for risk factor assessment in the prediction of global vascular risk, a relevant index for decision-making in cardiovascular prevention. It is conceivable that the introduction of non-invasive measures of the atherosclerotic burden in risk stratification of asymptomatic subjects will help to target interventions for more rational risk factor control and to reduce the cost/benefit ratio of primary prevention.

**Key words:** atherosclerosis, B-mode ultrasonography

### Factores de riesgo vascular y susceptibilidad individual

Los factores de riesgo vascular (FRV) son condiciones exógenas o endógenas vinculadas a un aumento de la probabilidad estadística de presentar, a lo largo de la vida, alguna manifestación clínica de patología aterosclerótica. De acuerdo a diferentes estudios epidemio-lógicos, los diferentes FRV suman o sinergizan sus efectos deletéreos. Mientras algunos son inmodificables (herencia, edad, sexo), en otros (tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia) es posible in-

ducir cambios favorables asociados a una reducción en la morbimortalidad cardiovascular (e incluso de la mortalidad general), a través de medidas higiénico-dietéticas y/o farmacológicas<sup>1</sup>.

La observación clínica indica sin embargo la existencia de componentes adicionales a los FRV en la determinación del riesgo individual de desarrollar aterosclerosis. En efecto, algunos pacientes presentan aterosclerosis manifiesta sin una evidente exposición a FRV tradicionales o con una exposición mínima. La elevada predisposición individual de estos sujetos podría explicarse por el efecto de los llamados FRV "emergentes" (fibrinógeno, factor VIIc, lipoproteína (a), homocisteína, inhibidor del activador del plasminógeno 1, etc), y/o de una amplia "terra ignota" de factores ambientales o genéticos no completamente definidos<sup>2</sup>. En contraposición, ciertos individuos no desarrollan aterosclerosis, no obstante ha-

Recibido: 5-V-1999

Aceptado: 23-VI-1999

**Dirección postal:** Dr. José Pablo Werba. Centro de Lípidos y DPA, Fundación Favaloro, Solís 453, 1078 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4381-0323 E-mail:jpwerba@favaloro.edu.ar

ber estado expuestos por largo tiempo a FRV convencionales, aún severos o múltiples. Recientes investigaciones básicas han aportado información sobre uno de los posibles determinantes de esta particular resistencia. J. Borén y col. han comparado el desarrollo de aterosclerosis aórtica en ratones transgénicos para la apoB humana nativa y en ratones transgénicos para una apoB humana con una mutación puntual dirigida. Dicha alteración estructural interfiere en la unión de la apoB (principal proteína constitutiva de las lipoproteínas aterogénicas) a proteoglicanos constitutivos de la pared arterial<sup>3</sup>, reduciendo potencialmente la retención de lipoproteínas en el intersticio vascular. En efecto, aunque los niveles de colesterol sanguíneo en ambos grupos de animales fueron igualmente elevados por una dieta rica en grasas, los ratones con la forma mutada de la apoB presentaron un desarrollo aterosclerótico marcadamente reducido<sup>4</sup>. Estos hallazgos han impulsado investigaciones clínicas cooperativas para la detección de mutaciones similares de la apoB en sujetos altamente expuestos a FRV y sin evidencias de daño arterial. Otros factores genéticos que participarían en la determinación de la susceptibilidad o resistencia han sido postulados (Apo E, receptor de angiotensina II, enzima de conversión de angiotensina,  $\beta$  fibrinógeno, metil tetrahidro-folato reductasa, apo AI-Milano, etc) y es probable que nuevos mediadores sean identificados al completarse el proyecto del "genoma humano". Hasta tanto se disponga de estos marcadores genéticos, la proclividad o resistencia individual sólo puede ser anticipada en una etapa presintomática por métodos que permitan una detección no invasiva del desarrollo precoz de aterosclerosis.

### **Determinación del riesgo cardiovascular global**

Una precisa definición del riesgo cardiovascular individual permite optimizar el uso de recursos preventivos hacia la población de mayor riesgo absoluto. En efecto, los análisis de costo/beneficio de estudios recientes de prevención primaria con hipolipemiantes señalan claramente la conveniencia de un enfoque terapéutico dirigido, que permita reducir el número necesario de sujetos que deben ser tratados para prevenir un evento clínico. A los efectos de establecer el riesgo vascular global individual, reconocidas sociedades científicas americanas y europeas han creado y renovado una serie de escalas construidas en base a los clásicos FRV. Sin embargo, estos índices son producto de la aplicación de análisis matemáticos derivados de observaciones epidemiológicas en poblaciones generales y no involucra al fenómeno de la susceptibilidad individual antes señalado. La aplicación de la ultrasonografía de vasos superficiales para la identificación del paciente susceptible ha sido

sugerida por diferentes autores<sup>5</sup> y evaluada en varios estudios. En hombres hipercolesterolémicos de mediana edad y asintomáticos en los que se efectuó ecografía modo B de carótidas, aorta abdominal y arterias femorales, Giral P. y col. detectaron placas ateroscleróticas en el 74% de los casos, mientras el 26% restante no presentó lesiones en ninguno de los sitios explorados<sup>6</sup>. En un trabajo posterior del mismo grupo, Megnien J.L documentó resultados similares (65 y 35%, respectivamente). El hecho remarcable es que no se hallaron diferencias en la prevalencia ni en la severidad de los factores de riesgo entre los sujetos portadores de placas y los indemnes, lo que señala el valor adicional del método para la adecuada categorización del impacto de los FRV en cada individuo.

De mayor trascendencia clínico-práctica, la detección precoz de aterosclerosis tiene implicancias pronósticas, en la medida que existe una relación directa entre magnitud de compromiso parietal y riesgo de eventos clínicos. El cambio ecotomográfico más incipiente que presentan las arterias blanco consiste en un espesamiento del complejo íntima + media ("íntima-medial thickness" o IMT). Este cambio es aceptado por muchos autores como un índice precoz de aterosclerosis por varias razones. Primero, la exposición a diferentes FRV vinculados al desarrollo de placas carotídeas y femorales constituidas, se asocia también a la presencia de un IMT aumentado en la carótida común; segundo, el desarrollo de lesiones ateroscleróticas localizadas generalmente se produce sobre un segmento arterial con un IMT previamente aumentado; finalmente, un valor elevado de IMT en la carótida común suele asociarse a placas desarrolladas, clínicamente más significativas, en bifurcación y carótida interna. Resultados del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study)<sup>7</sup> señalan que entre múltiples FRV analizados, el IMT carotídeo es un fuerte predictor de la incidencia de eventos coronarios. Información coincidente surge del estudio Rotterdam<sup>8</sup>, en el que fue valorada la incidencia de eventos cerebrales o coronarios durante un período promedio de seguimiento de 2.7 años en sujetos mayores de 55 años. Con un enfoque prospectivo caso incidente-control libre de evento, esta investigación demuestra que la presencia de un elevado IMT de la carótida común es un índice asociado a una probabilidad significativamente mayor en la incidencia de eventos (IMT > 0.90 mm para primer infarto agudo de miocardio y de 0.82 mm para primer accidente cerebrovascular). La relación entre magnitud de compromiso aterosclerótico asintomático y riesgo de eventos ha sido observada en diferentes estudios. G. Belcaro y col.<sup>9</sup> efectuaron un seguimiento a 6 años en una población mediterránea compuesta por 2 000 sujetos asintomáticos libres de exposición a FRV mayores y categorizados de acuerdo a su anatomía carotídeo-femoral valorada por ultrasonografía. La tasa de progresión aterosclerótica fue

sensiblemente mayor en aquellos que ya tenían lesiones vasculares al momento basal. De mayor relevancia clínica es el hecho que no se presentaron eventos coronarios en la población libre de compromiso vascular periférico (80% de los sujetos evaluados). En efecto, los 69 eventos ocurridos durante el seguimiento se circunscribieron a los sujetos con algún grado de alteración parietal al iniciar el estudio, con una clara incidencia creciente en función de su severidad. La misma relación fue observada en el "Kuopio ischaemic heart disease risk factor study" (KIHD), no obstante el grupo de sujetos evaluados presentara un riesgo teórico mayor que en el estudio precedente (en efecto, la población mediterránea y finlandesa son dos polos opuestos clásicos en términos de riesgo vascular). En este estudio<sup>10</sup>, la incidencia de infarto de miocardio durante un período de seguimiento promedio de dos años fue de 1.5% en los sujetos con IMT normal (46.9% de los casos), 3.4% en los que mostraban un IMT aumentado, 3.8% en los pacientes con placas no estenóticas y 11.8% en los portadores de estenosis severas. Estos resultados sugieren que aún en poblaciones con muy diferente prevalencia de aterosclerosis, la evaluación ultrasónográfica permite la detección de aquellos sujetos con mayor riesgo de evento clínico.

### Implicancias

Las evidencias referidas sugieren la utilidad del empleo selectivo de indicadores de aterosclerosis subclínica para la identificación del paciente de alto riesgo en prevención primaria. En este sentido, en una reciente reunión científica de la Asociación Americana del Corazón, la evaluación ultrasonográfica del árbol carotídeo fue considerado uno de los estudios no invasivos más apropiados en términos de inocuidad, reproducibilidad, costo y aporte informativo adicional para la predicción del riesgo vascular. Adicionalmente, los expertos en prevención cardiovascular coincidieron en proponer un manejo terapéutico más intensivo de los factores de riesgo en el sujeto con aterosclerosis subclínica, conforme al utilizado en el paciente con enfermedad vascular manifiesta (prevención secundaria). De acuerdo a este enfoque, en los pacientes hipercolesterolémicos, los valores de LDL-colesterol bajo tratamiento fijados en  $\leq 160$  mg/dl (sujetos con  $< 2$  factores de riesgo) o  $\leq 130$  mg/dl (sujetos con  $\geq 2$  factores de riesgo) por el "Adult Treatment Panel II" del "National Cholesterol Education Program" deberían reducirse a  $\leq 100$  mg/dl en base a la detección de lesiones silentes. Por supuesto, dicha modificación podría implicar la utilización de dosis más altas de hipolipemiantes, drogas más eficaces y/o combinaciones de fármacos, así como la necesidad emergente de un monitoreo más cercano. Opuestamente, teniendo en consideración el concepto de susceptibilidad individual

antes desarrollado, es opinión de los autores que la ausencia de aterosclerosis subclínica en el paciente dislipidémico de bajo riesgo podría permitir una limitación racional y substancial en la utilización a largo plazo de hipolipemiantes, con la consecuente reducción de costos individuales y de salud pública.

En consecuencia, la recategorización de los pacientes dislipémicos en prevención primaria, en base a información objetiva sobre el impacto vascular del desorden metabólico y de otros factores de riesgo, excede lo meramente descriptivo y adquiere relevancia práctica en la medida que puede introducir cambios significativos en la toma de decisiones médicas.

Investigaciones clínicas complementarias serán necesarias para que este enfoque de enorme trascendencia potencial pueda progresar desde el nivel de una opinión de expertos o un consenso de especialistas al de un conocimiento científico positivo.

### Bibliografía

1. Rey RH. Epidemiología de los factores de riesgo. *En*: Mautner B (ed) Medicina, Buenos Aires: Centro Editor Fundación Falvaloro 1998; 538-41.
2. Braunwald E. Stattuck Lecture. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337: 1360-9.
3. Boren J, Olin K, Lee I, Chait A, Wight TN, Innerarity TL. Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single point mutation in apo B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. *J Clin Invest* 1998; 101: 2658-64.
4. Boren J, Olin K, Chait A, Wight TN, Innerarity TL. Identification of the principal proteoglycan-binding site of apolipoprotein B-100 and generation of non-atherogenic LDL. International Vascular Biology Meeting, Cairns, Australia, 1998.
5. Simon A, Megnien JL, Levenson J. Coronary risk estimation and treatment of hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; 96: 2449-52.
6. Giral P, Pithois Merli I, Filitti V, et al. Risk factors and early extracoronary atherosclerotic plaques detected by three-site ultrasound imaging in hypercholesterolemic men. Prevention Cardio-vasculaire en Medecine du Travail. METRA Group. *Arch Intern Med* 1991; 151: 950-6.
7. Chambless LE, Heiss G, Folsom 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, 1987-93. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
8. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-37.
9. Belcaro G, Nicolaidis AN, Laurora G, et al. Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1996; 7: 851-6.
10. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87: 1156-1165.