

Factores de riesgo y factores pronósticos en la arteriosclerosis precoz de extremidades inferiores

E. Puras-Mallagray, S. Luján-Huertas,
M. Gutiérrez-Baz, S. Cáncer-Pérez

RISK FACTORS AND FACTORS IN THE PROGNOSIS OF EARLY ARTERIOSCLEROSIS OF THE LOWER LIMBS

Summary. Objective. To present an up-to-date review of the classical and recently described risk factors associated with early arterial disease in peripheral vascular territory, and describe the imaging techniques which permit evaluation of the stage of development of the arteriosclerotic plaque. Development. The treatment of a patient with peripheral arterial disease should be considered in the context of the natural history of the disorder and especially with regard to the knowledge and control of risk factors and markers which may predict clinical deterioration of the condition. Arteriosclerosis starts at a very early stage of life and should be considered to be a chronic inflammatory disorder. As well as the classical factors involved in this disorder, such as hypercholesterolaemia, smoking and diabetes, there is also insulin resistance and the more recently discovered factors such as hyperhomocysteinaemia, global load of infection, procoagulant factors and the as yet unknown genetic markers. We are starting to discover how the disease develops with the help of imaging techniques such as ultrasound, computerized tomography using a beam of electrons and magnetic resonance, which allows us to detect potentially vulnerable plaques. Conclusions. The concept of arteriosclerosis has changed considerably in recent years. Early development of this chronic inflammatory condition is linked to many factors which are still to be discovered and controlled. The analytical determinations and diagnostic techniques available to us will permit better control of this condition. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 145-61]

Key words. Arteriosclerosis. Global load of infection. Homocysteine. Inflammation. Insulin resistance. Risk factors.

Unidad de Cirugía Vascular. Hospital Fundación Alcorcón. Madrid, España.

Correspondencia:

Dr. Enrique Puras-Mallagray. Departamento de Cirugía. Unidad de Cirugía Vascular. Hospital Fundación Alcorcón. Budapest, 1. E-28922 Alcorcón, Madrid. E-mail: epuras@fhacorcon.es

© 2002, ANGIOLOGÍA

Objetivos

La enfermedad arterial periférica (EAP) engloba todas aquellas entidades que son resultado de la obstrucción del flujo sanguíneo en las arterias, con la exclusión de los vasos del árbol coronario e intracra-

neal [1]. Aunque esta definición incluye vasos de muy distintos territorios, en este trabajo nos referiremos a las arterias de las extremidades inferiores (EEII) con el término de EAP.

El propósito de esta revisión es repasar los conocimientos actuales de aque-

llos factores de riesgo clásicamente relacionados con el desarrollo de la EAP en pacientes con edad inferior a 50-55 años y presentar los factores descritos en los últimos años, que tratan de rellenar los vacíos existentes hasta el momento en el conocimiento de la génesis y progresión de la arteriosclerosis y, más concretamente, de la EAP. Dentro de estos últimos se incluirán tanto nuevos factores de riesgo como técnicas de imagen, que recientemente se han revelado como elementos de detección precoz, con importantes implicaciones pronósticas sobre la enfermedad.

Introducción

Si definimos la EAP como la presencia de un índice tobillo-brazo por debajo de 0,95, los estudios epidemiológicos demuestran que la prevalencia de esta entidad es de un 6-9% en una población entre los 45 y los 74 años, de los cuales sólo el 22% tienen síntomas [2]. Si desglosamos este grupo por edades, la frecuencia de claudicación intermitente (CI) se incrementa dramáticamente con los años, con cifras que van desde 0,6% en individuos entre 45 y 54 años, a 2,5% en la población entre 55 y 64 años, hasta el 8,8% en el grupo entre 65 y 74 años de edad [3]. Por lo tanto, es evidente que el número de pacientes que se diagnostican por debajo de los 55 años es escaso. A pesar de ello, se trata de enfermos que, en general, se encuentran muy limitados en su calidad de vida; habitualmente tienen afectación, principalmente, aortoilíaca y muestran una tendencia a una mala evolución clínica.

Los factores de riesgo clásicos para EAP son casi idénticos a los de la enfermedad arteriosclerótica en cualquier otro territorio, y los más importantes son la vejez y el sexo masculino [1]. Éstos se asocian habitualmente a otros como diabetes, hipertensión, tabaquismo, alteraciones en el perfil de los lípidos o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, también es igualmente cierto que existe un número significativo de enfermos con enfermedad cardiovascular que no presentan ninguno de los factores previamente mencionados. Recientemente hemos empezado a observar la asociación de otros factores a EAP, como alteraciones en la tolerancia a glucosa, hiperhomocisteinemia o niveles de fibrinógeno plasmático y proteína C reactiva elevados. Algunas de estas anomalías se relacionan íntimamente con el desarrollo precoz de EAP a través del daño sobre el endotelio, la disfunción de las células musculares lisas y la alteración del sistema de la coagulación [4]. Sin duda, la lista se completará en un futuro con otros factores desconocidos hasta el momento, que, junto con los ya mencionados o de forma independiente, aportarán información valiosa sobre la aparición y progresión de la EAP en edades tempranas.

La visión clásica del proceso evolutivo de la arteriosclerosis ha consistido en la idea de que se trataba de un acúmulo progresivo de lípidos dentro de la pared vascular, que llevaría eventualmente al estrechamiento crítico de la luz del vaso y a la aparición de los diferentes síndromes clínicos de isquemia. Pero, año tras año, la evidencia refleja que esta teoría

resulta un tanto simplista, porque no responde a muchas preguntas trascendentales que den una explicación lógica al proceso aterogénico. En la búsqueda de hipótesis, la teoría inflamatoria se ha propuesto por parte de autores de reconocido prestigio en la materia. Si consideramos que las lesiones arterioscleróticas pueden presentarse a lo largo de toda la vida de un sujeto, incluso en la edad infantil, no parece probable que se trate simplemente de un acúmulo lipídico lento y progresivo con expresión clínica en edades más avanzadas. De hecho, la lesión más temprana, la llamada estría grasa, se desarrolla ya en la edad infantil [5] y se trata de una lesión puramente inflamatoria, por la presencia exclusiva de macrófagos derivados del monocito y linfocitos T [6]. Es muy probable que el desarrollo inicial de la placa arteriosclerótica se relacione con una disfunción endotelial; son posibles causas de la misma los niveles elevados de LDL, radicales libres causados por el tabaco, la hipertensión, la diabetes mellitus, alteraciones genéticas, niveles elevados de homocisteína, infecciones por microorganismos como el virus del herpes o la *Chlamydia pneumoniae*, y la combinación de éstos u otros factores [7].

Por otra parte, las investigaciones sobre la aterogénesis han revelado que en la pared arterial existe un complejo mecanismo cíclico, por el cual diferentes agentes lesivos alteran las propiedades homeostáticas del endotelio y provocan una mayor adherencia y permeabilidad para leucocitos y plaquetas. Todo ello, finalmente, lleva a invertir las propiedades anticoagulantes endoteliales y a la migración de células de músculo liso que for-

man la lesión arteriosclerótica intermedia. Eventualmente, si el estímulo inflamatorio perdura en el tiempo, un mayor número de macrófagos y linfocitos se acumulan en la pared arterial y liberan sus enzimas correspondientes, los cuales crean focos de necrosis de placas con potencial embólico y que progresivamente pueden dar lugar a estenosis críticas arteriales. Es por ello que debemos considerar a este proceso como un fenómeno dinámico, cuya expresión clínica no sólo se relaciona con el estrechamiento crítico de la arteria [7].

Son muchos, sin embargo, los enigmas que todavía quedan por resolver respecto al origen de la enfermedad, el por qué afecta más a unos individuos que a otros con idéntica base de exposición a factores ambientales y de riesgo, el por qué afecta más tempranamente a un cierto grupo de pacientes, las causas por las que unos factores de riesgo son más importantes para la arteriosclerosis de un territorio vascular respecto a otro, así como cuestiones sobre localización y extensión de la enfermedad. Quizá las nuevas técnicas de identificación de ADN nos proporcionarán información sobre qué genes se expresan y con qué patrones, para averiguar el grado de susceptibilidad de los enfermos a diferentes factores de riesgo, así como a diferentes terapias.

Dentro de la anamnesis habitual que realizamos a nuestros pacientes, intentamos conocer cuál ha sido la base sobre la que se ha desarrollado la afectación arteriosclerótica. En general, planteamos cuestiones como: ¿fuma?, ¿cuánto tiempo ha fumado?, ¿conoce sus cifras de co-

lesterol?, ¿es usted diabético?, ¿cuáles son sus cifras de presión arterial?, y otras tantas, basadas en el conocimiento de la estrecha relación de estos factores con la aparición de enfermedad arteriosclerótica. Pero quizás ha llegado el momento en que la forma de enfocar esta afección deba modificarse. Son numerosas las evidencias que demuestran que otros factores, junto con nuevas técnicas de diagnóstico, son tanto o más importantes que los clásicamente conocidos para determinar el por qué un paciente presenta esta enfermedad, cuál es el grado de afectación actual y, quizás más importante todavía, si un determinado individuo manifestará esta enfermedad en el futuro. La capacidad que tengamos de vigilar, a través de la prevención primaria y secundaria, los factores de riesgo asociados a la arteriosclerosis, entendida como complejo patológico, será, sin duda, trascendental para modificar la historia natural de la enfermedad en nuestros pacientes.

Factores de riesgo clásicos

A continuación analizaremos por separado los distintos factores de riesgo clásicos asociados con la aparición de EAP.

Hipercolesterolemia, lípidos modificados y lipoproteínas

La fracción LDL del colesterol (LDL-C) es una de las causas principales de daño endotelial y de alteraciones en las células musculares lisas de la pared arterial [8-10]. El paso de las partículas LDL-C a la pared arterial se acompaña de la oxidación de éstas y su paso al interior de los

macrófagos, y da lugar a acumulación de ésteres de colesterol y, subsiguientemente, a la formación de células espumosas [8,10]. Este secuestro de las partículas modificadas de LDL-C por parte de los macrófagos identifica el papel protector de éstos en la secuencia inflamatoria [11,12]. Por su parte, el LDL-C modificado ejerce un efecto quimiotáctico para otros monocitos y estimula la expresión de factores endoteliales, que atraerán mayor número de macrófagos derivados del monocito sanguíneo, perpetuando un círculo vicioso de inflamación, modificación de lipoproteínas y más inflamación, que se mantiene en la pared arterial por la presencia de lípidos elevados en sangre [7].

A pesar de estos datos, no existe acuerdo con respecto a la relación entre la hiperlipidemia y la aparición de EAP. Algunos estudios, como el de Framingham o el estudio 4S, demostraron que la incidencia de claudicación intermitente (CI) fue significativamente menor en pacientes con cardiopatía isquémica tratados con simvastatina y, por tanto, que el colesterol total es un factor de riesgo importante e independiente para la EAP [13,14]. Sin embargo, esta asociación no ha sido confirmada por otros trabajos [15,16]. En cualquier caso, las alteraciones lipídicas se reconocen claramente como factor de riesgo para enfermedad coronaria y, si tenemos en cuenta que la historia natural de los pacientes con EAP va íntimamente ligada a la aparición de complicaciones coronarias, sin duda las dislipidemias deben tratarse en todos los pacientes con EAP de EEII, incluso en aquellos sin evidencia clínica de enfermedad cardíaca [17].

Recientemente, Cheng et al [18] han demostrado que la lipoproteína A (Lpa) es un factor de riesgo significativo e independiente para EAP. En este estudio, los niveles elevados de Lpa se asociaban al doble de riesgo relativo de EAP. La Lpa es estructuralmente similar a las partículas de LDL y se compone de colesterol, fosfolípidos y apolipoproteína B100. Su potencial aterogénico es mucho mayor que el de las partículas LDL-C y debe considerarse como un factor de riesgo para la aterosclerosis temprana [18].

Hipertensión

La hipertensión es probablemente causa y efecto de la arteriosclerosis [17]. La angiotensina II, potente vasoconstrictor y producto principal del eje renina-angiotensina, aumenta a menudo en los pacientes con hipertensión. En la pared arterial provoca un aumento de la concentración de calcio, así como hipertrofia y contracción del músculo liso [19]. Además, la hipertensión disminuye la producción de óxido nítrico (NO) por el endotelio, incrementa la adhesión de leucocitos y la resistencia vascular periférica [20].

El estudio Framingham [13,21] ha demostrado, de manera eficaz, la relación entre hipertensión y EAP. De la misma manera, el estudio de riesgo vascular de Edimburgo sugiere que la hipertensión sistólica es un potente factor de riesgo, independiente para la aparición de CI [22].

Aunque no es específico para la prevalencia de EAP, el estudio de los determinantes biopatológicos para la aparición de arteriosclerosis en la juventud (PDAY, del inglés *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth*), desarrolla-

do sobre la base del estudio autopsico de 2.876 sujetos, de entre 15 y 34 años, fallecidos por causas externas, demuestra una clara relación entre la presencia de hipertensión y lesiones arterioscleróticas iniciales en coronarias y tejido aórtico [23,24]. Por último, también se ha señalado, ligado a la hipertensión, un cierto factor de retraso en la aparición de clínica de EAP debido a la elevación de la presión media de perfusión, y no es infrecuente que se manifieste la clínica de CI cuando se introduce medicación para normalizar la hipertensión [17].

Tabaco

La relación entre el hábito tabáquico y la EAP la identificó Erb en 1911, quien señaló un riesgo de CI tres veces mayor en sujetos fumadores [25]. Desde entonces, los estudios epidemiológicos realizados al respecto han confirmado que el tabaco es un factor de riesgo para la aparición de CI. Así, el riesgo de contraer EAP en fumadores fue el doble frente a no fumadores en el estudio Framingham [21], y, si analizamos los estudios epidemiológicos, podemos concluir que el tabaco multiplica por tres el riesgo de padecer CI [17].

Además, la gravedad de la enfermedad arteriosclerótica de EEII se relaciona con el número de cigarrillos fumados y la edad de inicio de la adicción. Habitualmente, los fumadores contrajeron la enfermedad 10 años antes que los no fumadores [26], lo cual se complica por el hecho de que los fumadores jóvenes tienen otros factores adversos en su estilo de vida, ya que generalmente son más sedentarios e ingieren mayores cantidades de alcohol.

Hiperglucemia e intolerancia a la glucosa

No existen resultados concluyentes con respecto a la asociación entre diabetes mellitus (DM) y EAP. En el estudio de MacKaay et al, la prevalencia de EAP en diabéticos es entre 1,5 y 6 veces más alta al compararla con la de sujetos no diabéticos [27]. Sin embargo, otros estudios, como el de Edimburgo, han señalado que la DM no es un factor de riesgo importante en el desarrollo de EAP [22].

Más recientemente, la importancia de la resistencia a insulina y su consecuencia, la hiperinsulinemia, se ha invocado como un factor de riesgo real para arteriosclerosis. La insulina es estructuralmente similar al factor hormonal de crecimiento y estimula, por ello, la multiplicación de células musculares lisas y su crecimiento en las lesiones arterioscleróticas [28].

Muchos de los factores de riesgo hasta ahora descritos, como dislipemia, hipertensión, obesidad, hiperinsulinemia o resistencia a insulina, a menudo coexisten en el denominado síndrome X [29], cuarto mortal [30], o síndrome de resistencia a la insulina (SRI) [31].

Durante la progresión del SRI, los esfuerzos de las células beta del páncreas para aumentar su producción y secreción terminan finalmente por extenuar la acción fisiológica de estas últimas. La hiperinsulinemia así generada resulta muy vasculotóxica. Los niveles altos y mantenidos de insulina llevan a dislipemia, posible hipertensión y, finalmente, aumento de la arteriosclerosis [31]. En los últimos años el número de componentes del SRI ha aumentado, con la inclusión de todos los siguientes [31]:

- Resistencia a la insulina.
- Hiperinsulinemia.
- Alteración de la tolerancia a la glucosa.
- Hipertensión.
- Niveles elevados de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL-C).
- Niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C).
- Incremento de la adiposidad abdominal.
- Niveles altos de LDL-C.
- Niveles elevados de inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1).
- Niveles elevados de fibrinógeno.
- Microalbuminuria.
- Niveles elevados de proinsulina.
- Hiperlipemia posprandial.

La evidencia más detallada de la influencia de todas estas variables en la generación de arteriosclerosis precoz la ha ofrecido los resultados del estudio Bogalusa [32,33]. Iniciado en 1972, este estudio ha consistido en el seguimiento de una cohorte de neonatos durante 27 años. Esta base de datos, a partir de la cual se han realizado más de 600 publicaciones, recoge datos sobre hallazgos físicos, hábitos alimentarios, patrones de actividad, patrones metabólicos y anomalías genéticas, relacionados con la arteriosclerosis [31,34]. En este estudio, resultó evidente que algunos factores de riesgo, como la obesidad y la hiperlipemia, se inician durante la etapa infantil (5-8 años) y persisten en un número significativo de sujetos durante su adolescencia. En estos individuos jóvenes con sobrepeso eran más prevalentes la hipertensión, los niveles altos de colesterol total, la hiperinsulinemia, así como la intolerancia a la glucosa [31]. También se pudo demostrar que los

niveles de insulina se correlacionaban positivamente con los niveles de triglicéridos y de VLDL-C en sangre, y negativamente con los niveles de HDL-C [35]. Los investigadores del estudio Bogalusa concluyeron que: 'Los comportamientos y el estilo de vida que influyen como factores de riesgo cardiovascular son aprendidos y empiezan muy pronto en la vida. Los estilos de vida saludables deben ser adoptados en la adolescencia, porque son críticos en la modulación del riesgo en épocas posteriores de la vida' [31].

Por último, la proteína plasmática leptina, fundamentalmente derivada del adipocito, se ha señalado en los últimos tiempos como un nuevo factor de riesgo para enfermedad arteriosclerótica. Es un marcador de obesidad juvenil y va ligada a otros marcadores del SRI [35,36].

Nuevos factores de riesgo

En el transcurso de los últimos años ha aparecido un número importante de factores de riesgo relacionados con el desarrollo de lesiones arteriosclerosas, que muy probablemente también desempeñen un papel determinante en la aparición de lesiones precoces de EAP. A continuación, revisaremos los más importantes.

Homocisteína

Los estudios autopsicos de pacientes con defectos homocigóticos de las enzimas necesarias para el metabolismo de la homocisteína, como la cistationina beta sintetasa o la metil-N-tetrahidrofolato reductasa, han demostrado en estos pacientes una incidencia incrementada de lesiones

arteriosclerosas del árbol vascular [37,38]. La aparición de estos defectos se liga al desarrollo de lesiones graves, y la mayoría de estos enfermos fallecen de infarto de miocardio antes de los 20 años de edad [38]. La homocisteína es tóxica para el endotelio [39], es procoagulante [40], incrementa la producción de colágeno [41] y disminuye la disponibilidad de NO [42].

La prevalencia de hiperhomocisteinemia alcanza hasta el 60% en la población vascular, comparado con el 1% de la población general [43]. Concretamente, los pacientes que contraen EAP de EEII a una edad temprana tienen hiperhomocisteinemia hasta en un 30% de las ocasiones [44-46]. Así, en un estudio reciente [47], la hiperhomocisteinemia resultó un marcador significativo de desarrollo de enfermedad cardiovascular en sujetos menores de 55 años con respecto a enfermos de más edad. Conocidos los niveles de evidencia existentes, se recomienda la determinación de los niveles totales de homocisteína en todos los pacientes con desarrollo prematuro y grave de enfermedad arteriosclerótica en territorio coronario, cerebrovascular o periférico [31].

Factores procoagulantes

Es evidente que los síndromes de hipercoagulabilidad y la aterogénesis son elementos que forman parte del mismo proceso aterotrombótico. Por ello, la aparición temprana de eventos clínicos isquémicos se ha relacionado con síndromes de hipercoagulabilidad y con alteraciones de la fibrinólisis. Sin embargo, algunas de estas anomalías se han implicado sólo como factores de riesgo para arteriosclerosis, y otras sólo como factores puramen-

te procoagulantes. Aunque la mayoría de los síndromes de hipercoagulabilidad dan lugar a trombosis venosas, deberíamos sospechar un trastorno de este tipo en pacientes jóvenes con trombosis arteriales en diferentes territorios, ya que un 15-70% de los mismos pueden tener un síndrome de hipercoagulabilidad [48,49].

Dentro de los trastornos adquiridos, el tabaquismo produce ambos efectos, tanto aterogénesis como aumento de la activación plaquetaria y de la coagulación, mientras que la trombopenia inducida por heparina o el síndrome antifosfolipídico tienen actividad únicamente procoagulante. En cuanto a los trastornos congénitos, los déficit de antitrombina, proteína C y S, así como la resistencia a la proteína C activada o la variación del gen de la protrombina, producen más trombosis venosas que arteriales, y a través de un efecto procoagulante; no así la hiperhomocisteinemia, que, como se ha comentado, es tanto aterogénica como procoagulante [50].

Por otra parte, se ha comprobado que los hijos de pacientes con infarto de miocardio precoz tienen mayores niveles de fibrinógeno y mayor predisposición a la agregación plaquetaria [51,52], lo que sugiere un cierto factor hereditario en esta tendencia. Asimismo, existen datos que correlacionan el SRI con tendencia procoagulante (niveles altos de factor VIIc) e hipofibrinólisis (niveles altos de PAI-1) [53].

Por último, ciertos factores protrombóticos genéticamente determinados, como los polimorfismos del factor VII o de las glicoproteínas de membrana plaquetaria, se han correlacionado con aterotrombosis precoz.

Inflamación e infección

Como se ha mencionado previamente, hoy en día se considera que la inflamación es un factor importante en la etiopatogenia de la arteriosclerosis [7,54]. Si bien Virchow ya apuntó en el siglo XIX la importancia de la inflamación en la pared vascular, no fue hasta la última década del siglo XX cuando se logró identificar la presencia de marcadores inespecíficos de actividad inflamatoria (en particular la proteína C reactiva –PCR–) como predictores independientes de los factores de riesgo ‘clásicos’. La elevación de la PCR se ha descrito como claro factor predictor de riesgo vascular independiente, tanto en prevención primaria como secundaria, y tanto en enfermedad coronaria como cerebrovascular o periférica [55,56]. Dada la estrecha conexión entre la presencia de agentes infecciosos y la respuesta inflamatoria, no es sorprendente que se haya invocado la presencia de éstos como posibles agentes etiológicos. En este sentido, destaca la demostración de *C. pneumoniae* en lesiones coronarias de pacientes jóvenes con arteriosclerosis [57]. Pero, a pesar de algunos estudios prometedores, se ha fracasado en la identificación de un microorganismo único como agente etiológico; por ello, los intentos de tratamiento dirigidos selectivamente contra agentes infecciosos únicos, como el micoplasma, no han tenido los resultados esperados.

Recientemente ha surgido el concepto de la ‘carga infecciosa global crónica’ como posible factor de desarrollo de arteriosclerosis, frente a los estudios dirigidos a agentes infecciosos individuales [58]. Así, estudios transversales han de-

mostrado que la 'carga infecciosa' se relaciona con marcadores de enfermedad arteriosclerosa avanzada. Y lo que es más importante, recientes trabajos de cohortes de pacientes han demostrado, en población norteamericana y centroeuropea, que la 'carga infecciosa' tiene un claro valor pronóstico adicional e independiente de otros factores de riesgo vasculares [59,60]. Estudios recientes en España han intentado correlacionar la presencia de anticuerpos anti-*C. pneumoniae* y anti-*Helicobacter pylori* con la presencia de ateromatosis carotídea, con resultados no concluyentes [61]. Del mismo modo, no se ha logrado demostrar la presencia de estos agentes infecciosos en placas de aterosclerosis carotídeas o periféricas [62].

Bajo peso al nacer

La presencia de bajo peso al nacer o del denominado 'ambiente adverso' dentro del útero se ha relacionado con el SRI [63,64]; sus efectos se presentan en la infancia y en la adolescencia. En estos grupos de edad con el antecedente de bajo peso al nacer, se han podido demostrar alteraciones en la tolerancia a la glucosa, tendencia a la obesidad a partir de los 7 años y anomalías en la función endotelial, medidas por una disminución en la dilatación de la arteria braquial evidenciada por ecografía [65,66]. Posiblemente, estas alteraciones tengan, al menos en parte, una explicación desde el punto de vista genético.

Factores relacionados con el estilo de vida

La actividad física es un factor determinante de obesidad y resistencia a la insu-

lina en la adolescencia y en la vida adulta. Diversos trabajos han relacionado un nivel bastante bajo o muy bajo de actividad física en jóvenes estudiantes con obesidad, hipertensión e hiperinsulinemia [67]. Además, es importante señalar que frecuentemente estos enfermos, que de por sí se pueden clasificar como poco activos, mantienen en el tiempo su actitud sedentaria. La práctica de ejercicio se relaciona con un perfil lipídico beneficioso, bajos niveles séricos de insulina, menor presión arterial, aumento de los niveles de HDL-C y niveles más bajos de Lp(a) [67,68]. Incluso, algunos autores han intentado señalar una asociación entre el fenotipo E3/2 de la apolipoproteína E y el efecto beneficioso del ejercicio en los niveles de colesterol total y LDL-C [68].

Respecto a la dieta, podemos decir que existe una relación muy estrecha con la enfermedad arteriosclerótica. El consumo de grasas se relaciona fuertemente con la obesidad, la resistencia a la insulina y la dislipemia [31]. En la población infantil occidental actual el consumo de energía es comparativamente menor a la cantidad de energía proporcionada por la ingesta. Si a esta circunstancia le añadimos otros factores como la inactividad, el tabaco y la obesidad, el riesgo de tener dislipemia e hipertensión se multiplica por cinco [69].

Factores genéticos

Aparte de las publicaciones ya mencionadas, existen muy pocas que estudien la relación entre la carga genética y la EAP. Sí existen, por el contrario, trabajos que intentan relacionar la carga ge-

nética con la enfermedad arteriosclerótica coronaria. En el reciente estudio de García-Fernández et al [4], se ha investigado, en pacientes con EAP, la posible alteración genética de la vía metabólica del eje renina-angiotensina, el metabolismo del NO o alteraciones de la metil-N-tetrahidrofolato reductasa, que interviene en el metabolismo de la homocisteína. Si comparamos el grupo de pacientes de menos de 50 años con EAP en su conjunto, con el grupo control de sujetos sanos, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, al agrupar a los pacientes con EAP, que además tenían evidencia de enfermedad en aorta y carótidas, se observó mayor presencia del genotipo TT del gen AGT235 en éstos frente a controles sanos (66 frente a 33%, con tendencia a la significación estadística) [4]. Por otra parte, los autores encontraron diferencias significativas en las frecuencias de presentación de los genotipos del gen de la enzima de conversión de la angiotensina, al comparar el grupo de EAP frente a un grupo de pacientes con arteriosclerosis coronaria. Así, en el grupo con EAP hay un predominio del genotipo ID (66%) de más del doble que en coronarios (32%), y sucede lo contrario con el genotipo DD, presente en el 28% de los enfermos con EAP frente al 50% de los coronarios [4].

Otros trabajos han estudiado la mutación y polimorfismos del gen de la lipoproteína lipasa [70] o de la apolipoproteína E, que guarda una correlación significativa con la historia paterna de infarto de miocardio y los niveles de lípidos en la población de jóvenes europeos [71].

Factores pronósticos

Resulta difícil encontrar en la revisión de la bibliografía algún estudio que se dirija específicamente a evaluar a la población joven con EAP desde un punto de vista de pronóstico y de riesgo evolutivo. En general, todos somos conscientes de la existencia de estos pacientes y de que se trata de un grupo de enfermos que potencialmente se someterán a numerosas intervenciones medicoquirúrgicas, que conllevan una elevada morbi-mortalidad, además de presentar un pronóstico incierto asociado a una mala evolución clínica.

Encontramos, por el contrario, numerosas bases de datos y guías de tratamiento en prevención primaria y secundaria para la enfermedad arterial coronaria y cerebrovascular, como la presentada en el estudio Framingham. A pesar de estas guías pronósticas, existen pacientes en los que la enfermedad vascular progresa independientemente de los valores analíticos de los factores de riesgo 'clásicos', que están dentro de la normalidad. Esto introduce el concepto de 'arteria vulnerable' [72], mediada por factores no completamente conocidos, que determinan la posibilidad de formación de placa a partir de un nivel determinado de lípidos. Quizá por ello, el valor anormal de lípidos se defina mejor desde el punto de vista de la susceptibilidad individual, por el nivel a partir del cual la arteriosclerosis aparece en un paciente concreto, y no por los niveles considerados normales en los estudios epidemiológicos [72].

Por otra parte, también recientemente hemos asistido al desarrollo imparable de

nuevas técnicas de diagnóstico temprano de arteriosclerosis basadas en la imagen y generalmente potenciadas desde el área de la cardiología, las cuales nos permiten obtener información sobre la afectación arteriosclerosa de diferentes territorios arteriales, el grado de inestabilidad de la placa y probablemente también qué pacientes desarrollarán enfermedad sobre la base de poder 'ver' su grado de disfunción endotelial. A continuación, repasaremos algunas de estas técnicas.

Tomografía computadorizada por haz de electrones para valoración cardíaca

Los estudios anatomopatológicos han demostrado que el calcio en las arterias coronarias siempre se encuentra asociado a la presencia de arteriosclerosis coronaria. A su vez, estudios prospectivos de poblaciones asintomáticas han comprobado que dicho calcio se relaciona con un aumento de tres a cuatro veces el desarrollo subsiguiente de infarto de miocardio no mortal y angina de pecho, así como la necesidad de revascularización coronaria.

Esta técnica de tomografía no se limita por el hecho de tener que rotar un tubo de rayos X alrededor del paciente y permite obtener imágenes de alta resolución en 100 ms, con un espesor mínimo en los cortes cardíacos de 1,5 mm. Ello permite realizar una cuantificación del calcio coronario a partir de la cual se establecen implicaciones pronósticas, incluso más precisas que las obtenidas por los factores de riesgo clásicamente medidos, en cuanto al riesgo de infarto de miocardio y muerte [73].

Resonancia magnética

De los estudios evolutivos sobre las placas de arteriosclerosis situadas en las coronarias, conocemos la existencia de las llamadas 'placas vulnerables', que a menudo son poco estenosantes, y por lo tanto poco visibles en la angiografía. La resonancia magnética (RM) de alta resolución permite caracterizar *in vivo* los componentes de la placa y separa los mismos en función de su composición y concentración química, contenido de agua, estado físico, movimiento molecular o difusión [74]. La RM se ha aplicado para estudiar las placas arterioscleróticas carotídeas, aórticas, coronarias y de EEII, y en los próximos años abrirá nuevas áreas para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la arteriosclerosis en todas estas localizaciones arteriales.

Medida de la función endotelial mediante ultrasonidos

En las fases iniciales del proceso arteriosclerótico se producen cambios en la función arterial, en su estructura y propiedades biofísicas [75]. Estas alteraciones incluyen la disfunción en la capacidad de vasodilatación, engrosamiento de la pared arterial, calcificación y cambios en la elasticidad arterial [75,76]. La aplicación de ultrasonidos para detectar disfunción endotelial se describió por primera vez en 1992 [77]. Esta prueba utiliza los ultrasonidos de alta resolución para detectar vasodilatación arterial secundaria a hipermia reactiva, tras oclusión proximal con manguito sobre la arteria braquial o femoral. La vasodilatación en estas circunstancias se atribuye fundamentalmente a la liberación de NO generado en el endo-

telio. Los factores de riesgo tradicionales como el tabaco, la hipertensión, la diabetes y el colesterol producen una disminución en la capacidad de vasodilatación postisquemia o tras la administración de nitroglicerina sublingual en pacientes asintomáticos y jóvenes [78]. Actualmente, no existen estudios longitudinales que demuestren que estos pacientes jóvenes con disfunción endotelial progresarán a una arteriosclerosis más avanzada, pero, a pesar de ello, este trastorno se liga temporal y espacialmente a la arteriosclerosis, y aparece primero en puntos del árbol coronario y, posteriormente, en el sector periférico [79].

Medida de las alteraciones estructurales y elásticas arteriales mediante ultrasonidos

La relación entre enfermedad arteriosclerótica en arterias carótideas y coronarias se demostró claramente en el trabajo de Chambers y Norris [80]. En su estudio, pacientes con estenosis carótideas <30% mostraban una tasa de accidente cerebrovascular del 1% por año y una tasa de evento coronario del 2% por año. Cuando la estenosis carótidea era superior al 75%, la tasa de accidente cerebrovascular era del 6% por año y la de evento coronario del 8% por año. Esta relación se ha demostrado también entre el incremento del espesor de la íntima media medido con eco2D y la enfermedad coronaria. Dos grandes estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos, ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*) y CHS (*Cardiovascular Health Study*), han demostrado esta asociación [81,82].

En la actualidad, la medida del espesor de la íntima media realizada sobre los 10 mm más distales de la pared posterior de la carótida común, se utiliza como un parámetro para cuantificar la progresión de la enfermedad en relación con terapias hipolipémicas, medicación antihipertensiva, antiplaquetaria o efectos de la intervención médica con vitaminas del grupo B o anticoagulantes orales.

Una forma técnicamente sencilla de evaluar la elasticidad arterial consiste en el registro con ultrasonidos en modo M del cambio inducido por la sístole-diástole en la carótida común [75]. Algunos trabajos demuestran una disminución de la elasticidad arterial asociada a la presencia de factores de riesgo para arteriosclerosis, pero en la actualidad resulta difícil poder implicar estos cambios en la elasticidad como marcador potencial en prevención primaria.

Conclusiones

A pesar de los enormes avances en el conocimiento y en la forma de abordar la enfermedad arteriosclerótica de EEII, resulta evidente que, en general, el volumen de investigación realizado sobre la arteriopatía de EEII es considerablemente inferior al de otros territorios vasculares. Si tenemos en cuenta que diferentes territorios se comportan de manera dispar frente a los distintos factores de riesgo, parece imprescindible resaltar la importancia de la investigación básica y clínica, específicamente sobre enfermos con arteriopatía periférica. Así, la comunidad científica vascular debe aceptar un cierto grado de retra-

so en la manera de intentar comprender y estudiar las bases etiopatogénicas sobre las que se asienta el desarrollo de la EAP. Por ello, es necesario trabajar en las vías de investigación de otras especialidades, pero desde la base de nuestros pacientes con arteriosclerosis de EEII.

Asimismo, tras una revisión amplia de la bibliografía en este tema, creemos que quizá debamos empezar a ver a nuestros pacientes desde un prisma mucho más amplio, no limitarnos a clasificar el grado de enfermedad y las opciones de terapia medicoquirúrgica, sino abordar esta entidad teniendo en cuenta lo mucho que podemos beneficiar al paciente si enfocamos correctamente la prevención primaria y secundaria. Es importante com-

prender que, si bien nuestros mayores esfuerzos seguirán dedicados al tratamiento de la enfermedad en sus estadios más avanzados, no debemos olvidar que los fenómenos por los que el enfermo contrae la enfermedad son variados, complejos y dinámicos, y se iniciaron años atrás. Probablemente, este nuevo enfoque deba empezar por una mejor y más intensa educación en la vigilancia de los factores de riesgo, con el inicio en épocas tempranas de la vida, y por una caracterización más precisa de qué pacientes tienen mayor tendencia a contraer la enfermedad, con determinaciones analíticas de factores de riesgo emergentes o con pruebas de diagnóstico por imagen como las descritas en este trabajo.

Bibliografía

1. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet* 2001; 358: 1257-64.
2. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral vascular disease. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 282-90.
3. Stoffers HE, Kaiser V, Knottnerus JA. Prevalence in general practice. In Fowkes FGR, ed. *Epidemiology in peripheral vascular disease*. London: Springer-Verlag; 1991. p. 109-15.
4. García-Fernández I, Llaneza JM, Ramos MJ, Coto E, Vaquero F, Cambor L, et al. Variación genética y enfermedad aterosclerótica periférica: estudio preliminar. *Angiología* 2001; 53: 310-20.
5. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997; 100: 2680-90.
6. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull WJ, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on vascular lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 2462-78.
7. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
8. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: a review based on the 1994 George Lyman Duff memorial lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 831-42.
9. Morel DW, Hessler JR, Chisholm GM. Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. *J Lipid Res* 1983; 24: 1070-6.
10. Griendling KK, Alexander RW. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 96: 3264-5.
11. Han J, Hajjar DP, Febbraio M, Nicholson AC. Native and modified low density lipoproteins increase the functional expression of the macrophage class B scavenger receptor, CD36. *J Biol Chem* 1997; 272: 21654-9.
12. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 408-16.
13. Kannel WB. Risk factors for atherosclerosis.

- tic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J Cardiovasc Risk* 1994; 1: 333-9.
14. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, et al. Effect of simvastatin on ischaemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998; 81: 333-5.
15. Criqui MH, Browner D, Fronek A, Klauber MR, Coughlin SS, Barrett-Connor E, et al. Peripheral arterial disease in large vessels is epidemiologically distinct from small vessel disease: an analysis of risk factors. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1110-9.
16. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med* 1997; 2: 221-6.
17. Dormandy J, Heeck L, Vig S. Predictors of early disease in the lower limbs. *Sem Vasc Surg* 1999; 12: 109-17.
18. Cheng SWK, Ting ACW, Wong J. Lipoprotein A and its relationship to risk factors and severity of atherosclerotic peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 17-23.
19. Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs hyperplasia: autocrine transforming growth factor-beta 1 expression determines growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1992; 90: 456-61.
20. Vanhoutte PM, Boulanger CM. Endothelium-dependent responses in hypertension. *Hypertens Res* 1995; 18: 87-98.
21. Murabito JM, D'Agostino RB, Silvershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication: a risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 44-9.
22. Fowkes GR, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CA, Cawood EH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids. Glucose intolerance and blood pressure as risk factors for peripheral arteriosclerosis compared with ischaemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 331-40.
23. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP III, Herderick EE, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults. *JAMA* 1999; 281: 727-35.
24. Wissler RW, Strong JP. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. *Am J Pathol* 1998; 153: 1023-33.
25. Erb W. Klinische Beiträge zur Pathologie des Intermittierenden Hinkens. *Munch Med Wochenschr* 1911; 2: 2487.
26. Kannel WB, Shurtleff D. The Framingham study: cigarettes and the development of intermittent claudication. *Geriatrics* 1973; 28: 61-8.
27. MacKaay AJ, Becks PJ, Dur AHM, Bischoff M, Scholma J, Heine RJ, et al. The distribution of peripheral vascular disease in dutch caucasian population: comparison of type II diabetics and non-diabetic subjects. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 9: 170-5.
28. Capron L, Jarnet J, Kazandjian S, Housset E. Growth promoting effects of diabetes and insulin on arteries. *Diabetes* 1986; 35: 973-8.
29. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease: Banting Lecture 1988. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
30. Kaplan NM. The deadly quartet: upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-20.
31. Misra A. Risk factors for atherosclerosis in young individuals. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7: 215-29.
32. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1996; 93: 54-9.
33. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart study. *Metabolism* 1996; 45: 235-40.
34. Jiang X, Srinivasan SR, Webber LS, Wattigney WA, Berenson GS. Association of fasting insulin level with serum lipid and lipoprotein levels in children, adolescents and young adults: The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med* 1995; 155: 190-6.
35. Rainwater DL, Comuzzie AG, Vandeberg JL, Mahaney MC, Blangero J. Serum leptin levels are independently correlated with two measures of HDL. *Atherosclerosis* 1997; 132: 237-43.
36. Arslanian S, Supresongsin C, Kalhan SC, Drash AL, Brna R, Janosky JE. Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity and energy expenditure. *Metabolism* 1998; 47: 309-12.
37. Nehler MR, Taylor LM Jr, Porter JM. Homocysteinemia as a risk factor for atherosclerosis: a review. *Cardiovasc Surg* 1997; 6: 559-67.
38. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocys-

- teine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-6.
39. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocystine-induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976; 58: 731-41.
 40. Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest* 1993; 91: 2873-9.
 41. Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease: enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2074-81.
 42. Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AJ, Pigazzi A, Keaney JF Jr, Loscalzo J. Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 1997; 272: 17012-7.
 43. Currie IC, Wilson JS, Scott J, Day A, Stansbie D, Baird RN, et al. Homocysteine: an independent risk factor for the failure of vascular intervention. *Br J Surg* 1996; 83: 1238-41.
 44. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocystinaemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-55.
 45. Van den Berg M, Stehouwer CD, Bierdrager E, Rauwerda JA. Plasma homocysteine and severity of atherosclerosis in young patients with lower limbs atherosclerotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 165-71.
 46. Van-den-Berg M, Boers GH, Franken DG, Blom HJ, Vam Kamp GJ, Jacobs C, et al. Hyperhomocystinaemia and endothelial dysfunction in young patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 176-81.
 47. Kawashiri M, Kajinami K, Nohara A, Yagi K, Inazu A, Koizumi J, et al. Plasma homocysteine level and development of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1999; 10: 443-7.
 48. Levy PJ, Hornung CA, Haynes JL, Rush DS. Lower extremity ischemia in adults younger than forty years of age: a community-wide survey of premature atherosclerotic arterial disease. *J Vasc Surg* 1994; 19: 873-81.
 49. Ray SA, Rowley MR, Loh A, Talbot SA, Bevan DH, Taylor RS, et al. Hypercoagulable states in patients with leg ischemia. *Br J Surg* 1994; 81: 811-4.
 50. Silver D, Vouyouka A. The caput medusae of hypercoagulability. *J Vasc Surg* 2000; 31: 396-405.
 51. Bara L, Nicaud V, Tired L, Cambien F, Samama M. Expression of a paternal history of premature myocardial infarction on fibrinogen, factor VIIc and PAI-1 in European offspring-the EARS study. *Thromb Haemost* 1994; 71: 434-40.
 52. Khalil A, Kumar D, Venatesan M. Platelet aggregation and lipid profile in offsprings of young ischemics. *Indian Pediatr* 1997; 34: 16-9.
 53. Zitoun D, Bara L, Basdevant A, Samama M. Levels of factor VIIc associated with decreased tissue factor pathway inhibitor and increased plasminogen activator inhibitor-1 in dyslipidemias. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 77-81.
 54. Guíjarro C, Tuñón J, Bustos C, Hernández-Presa MA, Ortego M, Egidio J. La formación de la placa arteriosclerosa: un proceso inflamatorio y fibroproliferativo. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1997; 9: 3-14.
 55. Ridker PM. High sensitivity C reactive protein: potencial adjunct for global risk assessment in the primary prevention cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-8.
 56. Guíjarro C. High-Sensitivity C-reactive protein: potencial adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 104: 127.
 57. Kuo CC, Grayston JT, Campbell LA, Goo YA, Wissler RW, Benditt EP. *Chlamydia pneumoniae* in coronary arteries of young adults (15-34 years old). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 6911-4.
 58. Nieto FJ. Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis? *Am J Epidemiol* 1998; 148: 937-48.
 59. Zhu J, Nieto FJ, Horne BD, Anderson JL, Muhlestein JB, Epstein SE. Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death. *Circulation* 2001; 103: 45-51.
 60. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Kopp H, Rippin G, et al. Impact of infectious burden on extent and long term prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 103: 15-21.
 61. Gutiérrez-Fernández J, Linares-Palomino J, Fernández-Sánchez F, Guerrero-Fernández M, López EC, Ros-Díe E, et al. Presencia de anticuerpos anti-*Chlamydia pneumoniae* en procesos vasculares periféricos y neurológicos. *Rev Neurol* 2001; 32: 501-5.
 62. De Luis DA, García-Arata I, Haurie J, de Rafael L, González J, Becerra A, et al. Estudio de la prevalencia de *Helicobacter pylori* y *Chlamydia pneumoniae* en placas de ateroma de pacientes

- diabéticos y no diabéticos con arteriosclerosis. Clin Invest Arterioscler 2001; 13: 103-7.
63. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. Br Med J 1991; 303: 1019-22.
64. Vestbo E, Damsgaard EM, Froland A, Mogensen CE. Birth weight and cardiovascular risk factors in a epidemiological study. Diabetologia 1996; 39: 1598-602.
65. Law CM, Gordon GS, Shiell AW, Barker DJ, Hales CN. Thinness at birth and glucose tolerance in seven-year-old children. Diabet Med 1995; 12: 24-9.
66. Goodfellow J, Bellamy MF, Gorman ST, Brownlee M, Ramsey MW, Lewis MJ, et al. Endothelial function is impaired in fit young adults of low birth weight. Cardiovasc Res 1998; 40: 600-6.
67. Saito I, Nishino M, Kawabe H, Wainai H, Hasegawa C, Saruta T, et al. Leisure time physical activity and insulin resistance in young obese students with hypertension. Am J Hypertens 1992; 5: 915-8.
68. Taimela S, Lehtimäki T, Porkka KV, Rasanen L, Viikari JS. The effect of physical activity on serum total and low density lipoprotein cholesterol concentrations varies with apolipoprotein E phenotype in male children and young adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Metabolism 1996; 45: 779-803.
69. Raitakari OT, Porkka KV, Rasanen L, Viikari JS. Relations of life-style with lipids, blood pressure and insulin in adolescents and young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Atherosclerosis 1994; 111: 237-46.
70. Galton DJ, Mattu RK, Cavanna J. Polymorphisms of the lipoprotein lipase gene and premature atherosclerosis. J Intern Med 1994; 736 (Suppl): 63-8.
71. Tiret L, de Knijff P, Menzel HJ, Ehnholm C, Nicaud V, Havekes LM. ApoE polymorphism and predisposition to coronary heart disease in youths of different European populations. The EARS Study. European Atherosclerosis Research Study. Arterioscler Thromb 1994; 14: 1617-24.
72. Heschl HS. Lipid disorders and plaque imaging. Am J Cardiol 2001; 88 (Suppl): 56-8.
73. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He ZX, Mahmarian JJ. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. Circulation 2000; 101: 850-5.
74. Wood ML, Wehrli FW. Principles of magnetic resonance imaging. 3 ed. St. Louis: Mosby; 1999. p. 1-14.
75. Raitakari OT. Imaging of subclinical atherosclerosis in children and young adults. Ann Med 1999; 31 (Suppl 1): 33-40.
76. Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation. Am J Cardiol 2001; 88 (Suppl): 31-4.
77. Celermajer DS, Sorensen KE, Gough VM, Spiegelhalter DJ, Miller OJ, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-5.
78. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1468-74.
79. McLenachan JM, Williams JK, Fish RD, Ganz P, Selwyn AP. Loss of flow-mediated endothelium-dependent dilation occurs early in the development of atherosclerosis. Circulation 1991; 84: 1273-8.
80. Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. N Engl J Med 1986; 315: 860-5.
81. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharret AR, Howard G, Barnes RW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults: The Atherosclerosis Risk in communities (ARIC) Study. Stroke 1995; 26: 386-91.
82. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. Stroke 1992; 23: 1752-60.

**FACTORES DE RIESGO
Y FACTORES PRONÓSTICOS
EN LA ARTERIOSCLEROSIS PRECOZ
DE EXTREMIDADES INFERIORES**

Resumen. Objetivo. *Presentar una revisión actualizada de los factores de riesgo clásicos y emergentes asociados a enfermedad*

**FACTORES DE RISCO
E FACTORES DE PROGNÓSTICO
NA ARTERIOSCLEROSE PRECOCE
DOS MEMBROS INFERIORES**

Resumo. Objetivo. *Apresentar uma revisão atualizada dos fatores de risco clássicos e emergentes associados à doença arterial pre-*

arterial precoz en el territorio vascular periférico, y describir las técnicas de imagen que permiten valorar el estadio evolutivo de la placa arteriosclerótica. Desarrollo. El manejo de un paciente con enfermedad arterial periférica ha de plantearse en el contexto de la historia natural de la enfermedad y, en particular, en el conocimiento y control de los factores de riesgo y marcadores que puedan predecir el deterioro clínico de la misma. La arteriosclerosis se inicia en épocas muy tempranas de la vida y debe considerarse como una enfermedad inflamatoria crónica. A los clásicos factores que influyen en esta patología, como la hipercolesterolemia, el tabaco, la diabetes o el más reciente síndrome de resistencia a la insulina, hay que añadir otros más modernos, como la hiperhomocisteinemia, la carga infecciosa global, los factores procoagulantes y los todavía poco conocidos marcadores genéticos. La enfermedad presenta unas características evolutivas que empiezan a descubrirse gracias a técnicas de imagen, como los ultrasonidos, la tomografía computadorizada por haz de electrones y la resonancia magnética, que permiten conocer qué placas pueden considerarse vulnerables. Conclusiones. El concepto de arteriosclerosis ha variado sustancialmente en los últimos años. El desarrollo precoz de esta entidad inflamatoria crónica se liga a una multiplicidad de factores que deben conocerse y controlarse. Las determinaciones analíticas y las técnicas de diagnóstico al alcance permitirán un mejor control de esta entidad. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 145-61]

Palabras clave. Arteriosclerosis. Carga infecciosa global. Factores de riesgo. Homocisteína. Inflamación. Resistencia a la insulina.

coceno território vascular periférico, e descrever as técnicas de imagem que permitem avaliar o estágio evolutivo da placa arteriosclerótica. Desenvolvimento. O tratamento de um doente com doença arterial periférica deve ser considerada no contexto da história natural da doença e, em particular, no conhecimento e controlo dos factores de risco e marcadores que podem prever a deterioração clínica da doença. A arteriosclerose inicia-se em épocas muito precoces da vida e deve considerar-se uma doença inflamatória crónica. Entre os clássicos factores que influem nesta patologia, como a hipercolesterolemia, o tabaco, a diabetes e a mais recente síndrome de resistência à insulina, é necessário incluir outros mais modernos, como a hiperhomocisteinemia, a carga infecciosa global, os factores pró-coagulantes, e os ainda desconhecidos marcadores genéticos. A doença apresenta algumas características evolutivas que começamos a descobrir graças às técnicas de imagem, como os ultrassons, a tomografia computadorizada por feixe de electrões e a ressonância magnética, que permitem conhecer as placas que se podem considerar vulneráveis. Conclusões. O conceito de arteriosclerose tem variado substancialmente nos últimos anos. O desenvolvimento precoce desta entidade inflamatória crónica está ligado a uma multiplicidade de factores que se devem conhecer e controlar. As determinações analíticas e as técnicas de diagnóstico ao nosso alcance permitirão um melhor controlo desta entidade. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 145-61]

Palavras chave. Arteriosclerose. Carga infecciosa global. Factores de risco. Homocisteína. Inflamação. Resistência à insulina.