

XXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis

Madrid, 4-6 de junio de 2008

Arteriosclerosis subclínica, técnicas de imagen y función endotelial

ADHESION OF HUMAN ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS TO HUMAN ARTERIES FROM DIABETIC AND NON-DIABETIC PATIENTS: EFFECT OF PIOGLITAZONE

¹T. Tejerina, ¹S. Redondo, ¹E. Ruiz, ¹J. Navarro, ²M. Carnero, ²E. Rodríguez, ²F. Reguillo, ³L. Badimón and ³J. Martínez-Gonzalez

¹Department of Pharmacology, School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid. ²Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ³Cardiovascular Research Center, CSIC-ICCC, Barcelona.

Background: The number of endothelial progenitor cells (EPCs) is lower in diabetic patients and the functionality of EPCs from diabetic patients is impaired compared with non-diabetic controls.

Objective: We aim to elucidate the mechanism of adhesion of endothelial progenitor cells (EPCs) to human diabetic and non-diabetic arteries and to study the effect of pioglitazone.

Methods: Peripheral blood mononuclear cells were isolated by density gradient centrifugation from healthy donors and cultured in fibronectin-coated flasks in order to obtain an EPC-rich culture. Human internal mammary arteries (HIMA) were isolated from patients (diabetics and non-diabetics) who underwent coronary artery bypass graft surgery. For the adhesion experiments, EPCs were loaded with ¹¹¹In-oxine (4 mCi/1.0x10⁵ cells, 20 min at room temperature) and perfused to HIMA in a perfusion chamber at 3.0 ml/min constant flow. Stroma derived factor-1 (SDF-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in HIMA were assessed by confocal microscopy. CXCR-4 expression in EPCs was assessed by flow cytometry.

Results: Adhesion of EPC was increased in HIMA from diabetic patients and was reduced when the EPC was preincubated with 15 mmol/l glucose for 72 h. This later correlated with a decreased expression of CXCR-4 in EPC compared with normal glycemic conditions. We found a positive correlation between COX-2 and SDF-1 immunostaining in HIMA ($r^2 = 0.7$, $P = 0.0006$, $n = 12$). Both proteins were highly expressed in arteries from diabetic patients. Pioglitazone (1 mmol/l) increased the adhesion of EPC to HIMA and also the expression of CXCR-4 in EPC in culture.

Conclusions: The increased adhesion of EPC to diabetic arteries might be related to an increased expression of COX-2 and SDF-1 in these vessels. Pioglitazone treatment might be beneficial for the impairment in EPC adhesion in diabetes

CAMBIOS EN EL GROSOR ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEO TRAS UN AÑO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR PROBABLE O SEGURA

¹C. Lahoz, ²A. San Martín, ²A. García, ²R. Peraira, ²M. Frias, ¹F. Laguna, ¹E. Estirado, ¹J. Ruiz-Rivas y ¹M.F. García Iglesias Servicios de ¹Medicina Interna y ²Cardiología. Hospital Carlos III, Madrid.

Objetivo: Estudiar los factores asociados con el grosor íntima-media carotídeo y valorar los cambios del mismo tras un año de tratamiento, en pacientes con hipercolesterolemia familiar probable o segura (HF).

Pacientes y métodos: 201 sujetos diagnosticados de HF probable o segura según los criterios MED-PED. A todos se les realizó una historia clínica, una exploración física, se les realizó una analítica general con un perfil lipídico. A todos se les realizó una ecografía carotídea midiendo el GIM a nivel de ambas carótidas comunes. Además se buscó la presencia de placas en carótidas comunes y bulbos carotídeos. La determinación se repitió al año de tratamiento a 128 participantes.

Resultados: La edad media fue de 47,8 (13) años, siendo el 46,3% varones. 68 pacientes (33,8%) tenían antecedentes familiares de cardiopatía isquémica (CI), 21 (10,4%) antecedentes personales de CI, el 15,9% era hipertenso y el 26,4% fumaba. La duración media del tratamiento hipolipemiante antes de iniciar el estudio fue de 6,1 años, aunque 34 pacientes nunca habían recibido dicho tratamiento. Todos los pacientes estaban recibiendo al año estatinas salvo 2. En la tabla se muestran el perfil lipídico, el GIM y el porcentaje de sujetos con placas basalmente y al año de tratamiento.

Variable	Basal (n = 201)	Al año (n = 128)	Cambio (%)	p
Colesterol total	369 (45)	216 (39)	-40,1 (11,6)	< 0,001
c-LDL	290 (44)	141 (38)	-50,1 (13,2)	< 0,001
c-HDL	54 (12)	57 (16)	+6,3 (19,0)	< 0,001
Triglicéridos	121 (68)	90 (50)	-17,1 (42,0)	< 0,001
GIM carotídeo	0,573 (0,120)	0,580 (0,116)	+1,22%	0,449
Placas (%)	19,3%	24,2%		0,411

En el análisis multivariante el GIM basal se asoció significativamente con la edad, el sexo masculino, la historia personal de CI e inversamente con los años de tratamiento. Ni el GIM carotídeo ni el porcentaje de pacientes con placas se modificó significativamente tras un año de tratamiento.

Conclusión: El tratamiento hipolipemiante durante 1 año frene la progresión del GIM carotídeo en sujetos con HF probable o segura.

DETERMINACIÓN DE ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR MEDIANTE LA MEDICIÓN DEL GROSOR ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEA Y LA TONOMETRÍA ARTERIAL PERIFÉRICA

¹R. Ferré, ¹N. Plana, ¹B. Coll, ¹R. Cos, ¹G. Aragonès, ²A. Civeira, ¹A. González y ¹L. Masana

¹Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme. Servei de Medicina Interna. Hospital Universitari Sant Joan. Universitat Rovira i Virgili. Reus. (CIBERDEM)Tarragona.

²Servicio de Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

Introducción: La disfunción endotelial es la alteración inicial y básica en el desarrollo posterior de la arteriosclerosis. El aumento del grosor íntimo medio refleja una lesión de órgano diana precoz. Evaluamos la función endotelial mediante un método automático, no invasivo que consiste en cuantificar la respuesta vascular ON-dependiente por tonometría arterial periférica (Índice Endo-Pat) y el grosor íntimo medio carotídeo (GIMc) por ecografía vascular en pacientes de alto riesgo y prevención primaria.

Objetivos: Cuantificar la disfunción endotelial y el GIMc en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterozigota (HFH, n = 95), hiperlipemia familiar combinada (HFC, n = 40) y síndrome metabólico (SM, n = 137), y en un grupo de individuos sanos (control n = 14).

Métodos: Estudiamos pacientes con HFH, con HFC, con SM y 14 controles. Para el análisis de los resultados se utilizó el test de ANOVA para variables continuas y el test #² para las categóricas y ANCOVA para evaluar factores influyentes en las variables función endotelial y GIMc.

Resultados: Los grupos HFH, HFC y SM presentaron peor función endotelial en comparación con los controles sanos (índice Endo-Pat 1,85, 1,63, 1,69 y 2,13 respectivamente, p = 0,001). El GIMc fue de 0,689 en el grupo HFH, 0,716 en HFC y 0,808 en SM, con diferencias versus control. Utilizando un modelo lineal, el perímetro abdominal, los triglicéridos y la glucemia fueron factores determinantes de la disfunción endotelial en los grupos SM y HFC, mientras que en el grupo HFH lo fueron los niveles de ApoB. Los valores de GIMc se relacionaron de forma directamente proporcional a los niveles de partículas LDL de pequeño tamaño por RMN y niveles de apoB tanto en HFH como en HFC.

Conclusiones: Los pacientes con HFH, HFC y SM presentan disfunción endotelial y GMIC elevado respecto a población sana. En prevención primaria estas estimaciones nos permiten estratificar con más precisión el riesgo cardiovascular de estos pacientes. El perímetro abdominal, los triglicéridos y la glicemia son los parámetros que determinan la función endotelial en estas poblaciones. El GIMc se asocia a las concentraciones de apoB y partículas LDL de menor tamaño.

ESTENOSIS ARTERIAL INTRACRANEAL (EAI) EN LA COHORTE AIRVAG: PREDICTOR INDEPENDIENTE DE NUEVOS EVENTOS ISQUÉMICOS DE CUALQUIER TERRITORIO A LOS 5 AÑOS

¹C. Sánchez-Sánchez, ²C. Guijarro, ²B. Herreros, ¹F.J. Barriga, ²I. González-Anglada, ³A.I. Huelmos, ⁴E. Puras, ²M. Martín, ³L. López-Bescós, ²J.V. Castilla e Investigadores Estudio AIRVAG

Unidades de ¹Neurología, ²Medicina Interna, ³Cardiología y

⁴Cirugía Vascular. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

Introducción: Diversos marcadores de 'carga aterosclerosa' son predictores de recurrencia de eventos isquémicos, pero existe poca información sobre el papel pronóstico de la presencia de EAI en estos pacientes.

Objetivos: Evaluar el valor pronóstico independiente a largo plazo de la EAI como predictor de nuevos eventos isquémicos vasculares de cualquier territorio de pacientes con aterosclerosis sintomática.

Material y métodos: Cohorte prospectiva de 171 pacientes < 70 años de la cohorte AIRVAG, atendidos tras un evento clínico coronario (CI 51%), cerebral (CV 36%) o periférico (VP 14%). Criterios de EAI: velocidad media ≥ 120 cm/s para arteria cerebral media o sifón, ≥ 90 cm/s para arterias basilar o vertebrales, o asimetría > 30%. Tras 5 años de seguimiento se evaluó la supervivencia libre de nuevos eventos vasculares de cualquier territorio mediante Kaplan-Meier (univariante) y análisis de Cox (uni y multivariante), con ajuste para factores de riesgo vascular y otros marcadores de 'carga aterosclerosa' y se expresan como riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza al 95% (IC).

Resultados: 18 casos (11%) presentaron EAI (11 anterior, 3 posterior, 4 ambas). Tras una mediana de seguimiento medio de 56 meses, 37 pacientes (22%) presentaron nuevos eventos (15 CI, 11 CV, 11 VP). La presencia de EAI fue un buen predictor de recurrencias (RR 3,57, IC 1,66-7,69, p < 0,01) así como también la diabetes RR 2,02, (1,05 - 3,86, p < 0,05), microalbuminuria (RR 248) (1,12 - 5,47; p < 0,05), presión arterial sistólica (RR 1,24 por cada 10 mmHg; IC 1,07 - 1,43, p < 0,01). Por el contrario, los niveles de lípidos o proteína C reactiva no se asociaron significativamente con nuevos eventos. El valor predictivo de la EAI se mantuvo sustancialmente sin cambios tras ajustar por edad, sexo, factores de riesgo vascular y otros marcadores de 'carga aterosclerosa' con valor pronóstico (índice tobillo brazo, grosor mediointimal carotídeo, microalbuminuria; RR 2,97, IC 1,09 - 8,13 p = 0,034).

Conclusiones: LA EAI es un potente predictor a largo plazo de recurrencia de eventos isquémicos de cualquier territorio vascular. Es además un marcador accesible, con escasos riesgos y de bajo coste para mejorar la estratificación del riesgo en prevención secundaria.

Financiado por una beca del Instituto de Salud Carlos III (FIS 03/1570) y Sanofi-Aventis.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH EN LA PRÁCTICA CLÍNICA UTILIZANDO MARCADORES DE ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA

¹S. Parra, Carlos ¹A. Villaverde, ²B. Coll, ¹A. González, ¹R. Ferré y ¹L. Masana

Hospital Universitario Sant Joan de Reus¹.

Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida².

Introducción: Pacientes infectados por el VIH tienen un incremento de riesgo cardiovascular debido a las alteraciones

metabólicas relacionadas con el tratamiento antirretroviral y a la infección crónica por el virus. El manejo clínico global de estos pacientes es complejo. El uso en la práctica clínica de marcadores de arteriosclerosis subclínica es tema de controversia. Por esta razón hemos creído oportuno valorar la aplicación de las tablas de riesgo cardiovascular clásicas con la ayuda de técnicas de imagen junto con marcadores serológicos de riesgo cardiovascular y realizar una valoración de las implicaciones en la práctica clínica.

Métodos: Han sido incluidos 187 pacientes que aceptaron participar en el estudio. Además de las exploraciones incluidas en la práctica clínica habitual para estimar riesgo cardiovascular, se recogieron muestras para la medición de la concentración de PCR ultrasensible, MCP-1 y actividad de paraoxonasa. Se han utilizado las tablas de Framingham siguiendo las guías clínicas de EACS, estratificando los pacientes en tres grupos. Se utilizó como técnica de imagen para estudiar la presencia de arterosclerosis el grosor de la íntima-media en carótidas.

Resultados: La edad media de los pacientes es de 39,02 años (20-66), de los cuales el 68,4% son hombres y el 84,5% fumadores. El 26,6% de los pacientes presenta lipodistrofia. Al realizar la estimación de riesgo cardiovascular observamos que el 63% de los pacientes presenta menos de 10% de probabilidad de evento cardiovascular en 10 años, el 28,5% entre un 10-20% de probabilidad y 8,5% de pacientes más de 20%. Solamente el 66,9% de los pacientes presenta niveles normales de TA. Existe una asociación estadísticamente significativa entre el grupo de riesgo estratificado y la presencia de arteriosclerosis subclínica utilizando el grosor íntima-media en carótidas ($p = 0,008$). No hemos encontrado asociación significativa con el grupo de riesgo cardiovascular y la presencia de lipodistrofia, el índice de masa corporal, la concentración de PCR ultrasensible, MCP-1 o la actividad de paraoxonasa. Si hemos encontrado una asociación entre los grupos de riesgo y la presencia de glicemia alterada en ayunas ($P < 0,001$), hipertrigliciridemia ($p < 0,001$) y los niveles de TA ($p < 0,001$). El 67,3% de los pacientes presenta niveles de LDL entre 2 y 3 mmol/dL y el 73,1% niveles de HDL mayores de 0,9 mmol/dL.

Conclusión: Los pacientes HIV a pesar de ser una población joven presentan un incremento del riesgo cardiovascular que se correlaciona con la medición de arteriosclerosis subclínica a partir de la medición del grosor íntima-media en carótidas. No podemos afirmar, con este estudio que otros marcadores serológicos de arteriosclerosis sean útiles en la práctica clínica. El control de factores de riesgo tales como tabaquismo, diabetes, HTA y hipertrigliciridemia son factores modificables para reducir este riesgo.

NUMBER OF CD34+/CD144+ ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS (EPCS) IS INCREASED IN THE PRE-SURGICAL PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WHO UNDERGO CORONARY ARTERY BY-PASS GRAFTING

¹S. Redondo, ¹T. Tejerina, ¹A. Gordillo-Moscoso, J. Navarro, ¹E. Ruiz and ²M. Carnero

¹Department of Pharmacology, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, teje@med.ucm.es. ²Servicio de Cirugía Cardiaca, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid.

Objective: To assess the number of mature endothelial progenitor cells (EPCs) in a cohort of patients who underwent coronary artery bypass grafting (CABG).

Methods: Controls were 23 asymptomatic workers of the Universidad Complutense, Madrid (13 men and 10 women, mean age 46). Disease cohort was formed by 20 atherosclerotic pa-

tients who underwent CABG (17 men and 3 women, mean age 63, mean obstructed coronary vessels 2.55). Blood was taken before the surgical intervention in EDTA Vacutainer® tubes. Blood was stained for CD144, CD34, and CD3 and analyzed in a FACScalibur cytometer. EPCs were assessed as double CD34+/CD144+ events within the lymphocyte gate ($R = 0.8517$). T cells (CD3+ events) were excluded to increase the reproducibility of total EPC assessment ($R = 0.8908$).

Results: Atherosclerotic patients had higher counts of CD34+/CD144+ EPCs, measured as percentage (0.095 vs 0.2865, $p = 0.0061$) or total events per micro-liter (1.848 vs 3.885, $p = 0.0166$).

Conclusion: Our results suggest that, in end-stage atherosclerotic patients with multi-vessel coronary disease possess higher counts of CD34+/CD144+ EPCs than asymptomatic controls. This may reflect a reactive release of EPCs from the bone marrow in response to ischemia.

Disclosure: This study has been funded by FISS PI041018 (Health Research Fund from the Spanish Ministry of Health).

PRESIÓN ARTERIAL CLÍNICA Y AMBULATORIA Y SU RELACIÓN CON EL GROSOR INTIMA MEDIA DE CARÓTIDA

L. Garcia Ortiz, M.A. Gómez Marcos, E. González, J.I. Recio Rodriguez, Y. Castaño Sanchez, A. García García y J. Parra Sanchez

Unidad de Investigación. Centro de Salud La Alamedilla. Salamanca.

Objetivo: Evaluar la relación entre el perfil circadiano de la presión arterial y la lesión de órgano diana vascular a través del engrosamiento de íntima media de carótida.

Metodología: *Diseño:* Estudio descriptivo transversal de asociación cruzada. *Sujetos y ámbito:* 284 pacientes con hipertensión clínica evaluados en una unidad de investigación de atención primaria de forma consecutiva. *Mediciones:* Presión arterial clínica sistólica (PAS) y diastólica (PAD), presión del pulso (PP), monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA), ecografía de carótida para medir el grosor íntima media (GMI) utilizando el grosor medio, grosor máximo, y la presencia de placas, siguiendo los criterios de la Sociedad Europea de hipertensión 2007.

Resultados: Edad (media ± DE): 57,8 (11), 62% varones. La PA clínica fue 138,7/75,01 mmHg y la PP 50,68 mmHg. Con la MAPA, PA 24horas: 122,9/76,3 mmHg, PA actividad: 126,7/79,7 mmHg y PA descanso: 112,86/67 mmHg. El descenso nocturno de la PA fue 10,8% sistólico y 15,8% diastólico y la PP de 24h 46,7 mmHg, en actividad 46,9 mmHg y en descanso 45,8 mmHg. Fueron Dipper el 46,5%, No dipper 35,9%, Dipper externo 10,9% y Riser 6,7%. El GMI medio fue 0,765 mm y el máximo 0,942 mm. Se consideró patológico por IMT medio > 0,9 mm o presencia de placa a 46 (16,2%). El GMI fue en los Riser 0,831, No dipper 0,765, Dipper 0,762 y Dipper externo 0,738 mm ($p < 0,05$).

Se ha encontrado una correlación positiva estadísticamente significativa entre la GMI media y máxima con la PAS clínica ($r = 0,27$), PP ($r = 0,38$), PAS 24h ($r = 0,26$), PAS actividad ($r = 0,24$) y PAS descanso ($r = 0,28$) y negativa con PAD 24 h ($r = -0,18$) y PAD actividad ($r = -0,21$). También se ha encontrado una asociación positiva del GMI con la presión del pulso con MAPA de 24 h ($r = 0,46$), en actividad ($r = 0,46$) y descanso ($r = 0,41$) y negativa con la profundidad o descenso nocturno, tanto sistólica ($r = -0,16$), como diastólica ($r = -0,20$).

Conclusiones: El GMI medio y máximo es mayor en los pacientes Riser que en el resto de patrones. Encontramos una

asociación positiva entre el GMI medio y máximo con la PAS tanto clínica como ambulatoria y negativo con la PAD ambulatoria. También se encuentra una asociación positiva del GMI medio y máximo con la presión de pulso tanto clínico como ambulatorio y negativo con el descenso nocturno de la presión arterial.

VALORACIÓN DE LA ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA MEDIANTE EL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

R.M. Borrallo Almansa, M. Mauri Pont, L. Sentis Virgili,
E. Reynaga, R. Solé Arnau y M. Prats Julià

Medicina Interna. Hospital de Terrassa. Barcelona.

Introducción: En los pacientes infectados por el VIH aumenta el riesgo cardiovascular. La determinación de la presencia de arteriosclerosis subclínica, mediante la medición del índice tobillo-brazo (ITB) podría mejorar el cálculo del riesgo cardiovascular de estos enfermos.

Objetivo: Determinar la prevalencia de arteriosclerosis subclínica, mediante la medición del ITB, en una cohorte de pacientes infectados por el VIH que se visitan en la consulta externa de un servicio de Medicina Interna.

Material y Métodos: Se incluyeron, en un estudio prospectivo, los pacientes mayores de 45 años, infectados por el VIH, visitados durante el año 2007. Se obtuvo el consentimiento informado en todos los casos. Se registró información sobre filiación, antecedentes familiares y personales de enfermedad cardiovascular, presencia de factores de riesgo, datos antropométricos, exploración de pulsos periféricos, signos de lipodistrofia, tensión arterial, analítica con perfil lipídico, glucemia, linfocitos CD4, carga viral del VIH, y categoría de la infección. Se incluyó el cuestionario de Edimburgo sobre signos clínicos de arteriopatía periférica. Para la medición del ITB se usó un aparato automatizado homologado y se consideró patológico un índice por debajo de 0,9.

Resultados: Se incluyeron un total de 29 pacientes, 25 hombres y 4 mujeres, con una edad media de $52,9 \pm 8,1$ años. Diecisiete pacientes (58,6%) eran fumadores, 3 hipertensos y otros 3 diabéticos tipo 2. Diecisiete pacientes (58,6%) mostraban alguna alteración lipídica: 10 presentaban triglicéridos superiores a 150 mg/dl, en 7 el colesterol total era superior a 200 mg/dl y en 6 el HDL-colesterol era inferior a 40 mg/dl. Diez pacientes (34,4%) presentaban lipodistrofia, todos con ITB normal. Sólo uno cumplía criterios de síndrome metabólico según la IDF. Dos pacientes mostraban asimetría de pulsos periféricos, aunque sólo uno presentaba claudicación intermitente y tenía el ITB patológico. En 3 pacientes obtuvimos un ITB inferior a 0,9, todos ellos varones. El mayor, de 75 años, era ex-fumador, diabético y había padecido un IAM en edad precoz. Los otros dos, de 46 y 58 años, eran fumadores activos, ambos recibían estavudina y uno presentaba dislipemia mixta. Ninguno mostraba clínica de arteriopatía. En ambos, según las tablas SCORE y ATP III, el riesgo cardiovascular era bajo. Dos pertenecían a la categoría C3 de infección VIH y el tercero a la A3. En el momento del estudio, los 3 tenían inmunidad conservada.

Conclusiones: En nuestra serie, la prevalencia de ITB patológico es del 10%. Es de destacar que en dos de los tres pacientes con ITB patológico el riesgo cardiovascular es bajo calculado con las tablas habituales. No hemos hallado relación entre el estado inmunitario y la alteración del ITB. Serían necesarios estudios más amplios para establecer con exactitud la relevancia de esta exploración en el cálculo del riesgo cardiovascular de los pacientes con infección VIH.