

Influencia de la Aterosclerosis Subclínica en la Función Diastólica en Individuos Sin Enfermedad Cardiovascular

Maristela Magnavita Oliveira Garcia, Marília Galeffi Rodrigues, Joaquim Antônio dos Reis Neto, Luis Claudio Correia

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Fundação de Desenvolvimento de Pesquisas da Bahia, Instituto Pró-Cardíaco, Salvador, BA - Brasil

Resumen

Fundamento: Es plausible que la aterosclerosis subclínica altere la reserva coronaria y comprometa la función diastólica del ventrículo izquierdo. Entre tanto, la asociación entre los niveles subclínicos de la aterosclerosis y la función diastólica no fue establecida en individuos libres de enfermedad cardiovascular.

Objetivo: Testear la hipótesis de que la aterosclerosis subclínica tenga una asociación negativa con la función diastólica.

Métodos: Individuos ≥ 35 años de edad, sin enfermedad cardiovascular, con presión arterial normal y test de esfuerzo en la cinta negativo, fueron seleccionados para evaluación del espesor de la capa íntima-media (EIM) carotídea a través de ultrasonografía y de los parámetros de función diastólica a través de ecocardiografía, primariamente a razón E'/A' a través del Doppler tisular.

Resultados: Cuarenta y ocho individuos, con edad 56 ± 10 años, 67% del sexo femenino. La EIM carotídea presentó una correlación negativa significativa con la razón E'/A' en el Doppler tisular ($r = -0,437$, $P = 0,002$). Individuos en el cuarto cuartil de la EIM presentaban una razón E'/A' significativamente más baja en el Doppler tisular ($0,76 \pm 0,25$), cuando fueron comparados a individuos en el primero ($1,2 \pm 0,29$), segundo ($1,2 \pm 0,36$) y tercer cuartiles ($1,1 \pm 0,25$) - $P = 0,002$. La EIM carotídea en el cuarto cuartil ($\geq 0,8$ mm) fue predictor independiente de la razón E'/A' ($P = 0,02$), después de ajustes para variables potencialmente confundidoras, tales como edad, sexo femenino, circunferencia de la cintura, presión arterial diastólica, HDL-colesterol y Riesgo de Framingham.

Conclusión: El nivel inicial de la enfermedad arterial aterosclerótica está negativamente asociado a los parámetros de función diastólica en individuos sanos, independientemente de la edad y características clínicas. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(4): 473-479)

Palabras clave: Aterosclerosis subclínica; función diastólica; íntima-media carotídea.

Introducción

La enfermedad aterosclerótica se desarrolla precozmente y generalmente progresa por décadas como un proceso silencioso. Esa condición, llamada de aterosclerosis subclínica, es altamente prevalente en la población adulta en general¹. Durante ese período, placas ateroscleróticas no-obstruivas no causan isquemia en el sentido clínico, pero promueven alteraciones funcionales en el tono vascular², relacionadas a la liberación de mediadores vasoactivos y afectando la producción de óxido nítrico por un endotelio disfuncional³.

La función diastólica es la primera a ser afectada en la enfermedad cardíaca isquémica⁴. Es posible que el proceso fisiopatológico de la aterosclerosis subclínica, generalmente no suficiente para reducir la función sistólica, sea capaz de

alterar la función diastólica del ventrículo izquierdo (VI). Datos preliminares han mostrado que la carga aterosclerótica presenta una relación inversa con las medidas de la disfunción diastólica^{5,6}. Entre tanto, ningún estudio anterior evaluó esa cuestión en una población adulta sana, conocidamente libre de isquemia miocárdica evaluada por tests provocativos no-invasivos.

A fin de testear la hipótesis de que la aterosclerosis subclínica es un predictor de la función diastólica, independiente de la isquemia miocárdica crónica, estudiamos una muestra altamente seleccionada de individuos libres de cualquier enfermedad cardiovascular y con resultado negativo al test de esfuerzo en la cinta. La carga aterosclerótica fue medida a través del espesor íntima-media (EIM) de las arterias carótidas y la función diastólica fue evaluada a través de ecocardiografía por Doppler pulsado y tisular.

Métodos

Población del estudio

Hombres y mujeres asintomáticos, con edad ≥ 35 años, que espontáneamente se presentaron a nuestro ambulatorio

Correspondencia: Maristela Magnavita Oliveira Garcia •
Rua Artesão João da Prata, 268/202 - Edf. Mansão Plaza Athenée - Itaigara -
41815-210 - Salvador, BA - Brasil
E-mail: marisma@cardiol.br, marismacardiol@gmail.com
Artículo recibido el 14/09/09; revisado recibido el 08/10/09; aceptado el
16/12/09.

para evaluación preventiva de Junio de 2006 a Junio de 2007, fueron considerados candidatos al estudio. Los criterios de exclusión incluyeron cualquier condición cardiovascular o enfermedad sistémica con potencial para afectar la función diastólica: historia de hipertensión, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular, marcapasos cardíaco, bloqueo atrioventricular, uso corriente de medicamentos cardiovasculares, disfunción renal, EPOC, diabetes, enfermedad tiroidea o enfermedades del colágeno. Después de esa primera selección, los individuos fueron sometidos a la siguiente evaluación para seleccionar mejor aquellos libres de enfermedad cardiovascular: 1) Inicialmente, la presión arterial fue medida en reposo en la posición sentada y aquellos con presión sistólica ≥ 140 mmHg o presión diastólica ≥ 90 mmHg fueron excluidos; 2) un electrocardiograma (ECG) de reposo de 12 derivaciones fue realizado y aquellos con ritmo no-sinusal, evidencia de isquemia (inversión onda T ≥ 1 mm o infradesnivel de segmento-ST $\geq 0,5$ mm) o presencia de ondas Q fueron excluidos; 3) la ecocardiografía fue realizada y aquellos con cualquier anomalía estructural o funcional (tales como hipertrofia o dilatación ventricular, disfunción sistólica, disfunción valvar no-trivial o enfermedad pericárdica) fueron excluidos; 4) finalmente, el test de esfuerzo fue realizado con protocolo máximo graduado para cinta ergométrica y los individuos eran excluidos cuando el test era positivo para isquemia: infradesnivel de segmento-ST inducido por esfuerzo ≥ 1 mm en el punto J o síntoma típico de angina. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional y todos los participantes dieron su consentimiento libre e informado.

Cálculo del tamaño de la muestra

Con base en evidencias anteriores de la literatura, que describieron un coeficiente de correlación entre EIM y la razón E/A en el Doppler pulsado de 0,46⁷, estimamos que 46 pacientes serían necesarios para detectar el mismo coeficiente de correlación entre la EIM y la razón E'/A' en el Doppler tisular, con un poder estadístico de 90% y un nivel de significancia de 5%.

Protocolo del estudio

Los individuos fueron sometidos a examen físico para obtención de presión arterial en reposo, peso, altura y circunferencia de la cintura. El índice de masa corporal fue definido como peso (kg)/altura² (m). Una muestra de sangre fue colectada en ayuno para dosaje en el plasma de niveles lipídicos, glucosa y proteína C-reativa de alta sensibilidad. Métodos enzimáticos comerciales fueron usados para determinar colesterol total, HDL-colesterol y triglicéridos (Dimension Clinical Chemistry System, Dade-Behring, Delaware, EUA)⁸. El LDL - colesterol fue calculado a través de la fórmula de Friedewald. La proteína C-reativa de alta sensibilidad fue medida a través de un método nefelométrico enzimático disponible comercialmente (Dade-Behring, Newark, Delaware, EUA), con límite de precisión de 0,3 mg/L y coeficiente de variación de 7,6%⁹. Con base en los datos clínicos y de laboratorio, el Score de Riesgo de Framingham fue calculado para cada paciente¹⁰. En el día siguiente, la ecocardiografía fue realizada para evaluar

los criterios de exclusión y para proveer una evaluación diastólica abarcadora si el individuo fuese seleccionado para el estudio. Después de eso, la ultrasonografía carotídea fue realizada para evaluar la aterosclerosis subclínica como es descrito abajo. Ambas, imágenes, ecocardiográficas y ultrasonográficas de las carótidas, fueron adquiridas y almacenadas directamente del sistema de ultrasonido para posterior evaluación ciega y off-line.

Evaluación de la aterosclerosis subclínica

Los individuos fueron examinados en la posición supina, con la cabeza doblada en un ángulo de 45° del lado escaneado. Las arterias carótidas derecha e izquierda fueron evaluadas a través de un aparato de ultrasonografía de alta resolución en el modo B (Envisor C, Philips Medical Systems) conectado a un transductor lineal de 7,5 MHz, preferentemente a una profundidad-estándar de 4 cm. Un observador independiente midió el espesor de la capa íntima-media (EIM) carotídea en todos los individuos, a través de método validado anteriormente¹¹. Las imágenes longitudinales fueron obtenidas al nivel de la arteria carótida común, sincronizada a la diástole, específicamente en la onda R del ECG. La EIM fue definida como la distancia entre el borde externo de la primera línea ecogénica y el borde externo de la segunda línea ecogénica de la pared posterior. Tres medidas fueron hechas en cada carótida, derecha e izquierda, a 1 cm antes de la bifurcación carotídea. La EIM de la carótida común fue definida como la media de esos tres valores¹²⁻¹⁴. La media de la EIM carotídea común de ambos lados fue la EIM carotídea común compuesta, considerada la principal variable de EIM en el análisis de los datos.

Para testear la reproductibilidad inter-observador, 20% de los individuos tuvieron sus carótidas medidas off-line por un segundo observador independiente. El coeficiente de correlación de Pearson entre los dos observadores fue 0,90 ($P < 0,001$). Los límites de concordancia de 95% para esas medidas fueron de 0 a 0,11 mm.

Evaluación de la función diastólica

El examen de ecocardiografía transtorácica con Doppler fue realizado en todos los individuos, usando un sistema de ultrasonido disponible comercialmente (Envisor C, Philips Medical Systems), equipado con transductor de 2 a 4 MHz. La evaluación de la función diastólica del VI fue realizada a través de Doppler pulsado y tisular. Las imágenes espectrales del Doppler pulsado fueron obtenidas en corte apical 4 cámaras a partir de una muestra-volumen posicionada en las extremidades de las valvas mitrales para registrar el flujo valvar mitral durante 3 ciclos cardíacos consecutivos. Las velocidades del Doppler tisular fueron obtenidas del anillo mitral lateral en corte apical de 4 cámaras. Un observador independiente midió los parámetros diastólicos en todos los individuos. Los siguientes índices diastólicos fueron derivados del Doppler pulsado: pico de la velocidad en el comienzo de la diástole (E), tiempo de desaceleración del pico de la velocidad en el comienzo de la diástole a la línea basal, pico de la velocidad sistólica atrial (A), la razón E/A y el tiempo de relajamiento isovolumétrico. Los índices del Doppler tisular fueron: pico de la velocidad del movimiento sistólico, pico

de la velocidad inicial del movimiento diastólico (E'), pico de la velocidad del movimiento sistólico atrial (A') y la razón E'/A' . La correlación negativa conocida entre E' y A' refleja la dependencia interna entre esos parámetros y apoya su análisis conjunto, no individual¹⁵. La razón E'/A' no fue seleccionada para ese análisis debido al hecho de no ser una medida robusta en individuos sanos con fracción de eyección preservada¹⁶.

Además de eso, las dimensiones de las cámaras y la fracción de eyección del VI (FEVI) fueron medidas por el ecocardiograma en modo-M y el volumen del atrio izquierdo fue determinado por la regla de Simpson usando el corte apical 4 cámaras e indexado por el área de superficie corporal¹⁷. La masa del VI fue calculada de acuerdo con la ecuación de Devereux e indexada por el área de superficie corporal¹⁸.

Para testear la reproducibilidad inter-observador, 20% de los individuos tuvieron sus medidas diastólicas realizadas off-line por un segundo observador independiente. El coeficiente de correlación de Pearson fue 0,99 ($P < 0,001$) para la razón E'/A' y los límites de concordancia de 95% para esas medidas fueron de $-0,074$ a $+0,12$.

Análisis de datos

Primeramente, la asociación lineal fue testada entre la EIM carotídea común compuesta y los parámetros diastólicos por el coeficiente de correlación de Pearson y regresión lineal. Segundo, las variables diastólicas fueron comparadas entre cuartiles de EIM a través de análisis de variancia (ANOVA), seguida por una comparación entre dos grupos extremos de acuerdo con el grado de carga aterosclerótica: aquellos con una EIM carotídea común compuesta en el cuarto cuartil de distribución de nuestra muestra ($\geq 0,8$ mm) vs aquellos abajo del cuarto cuartil. Los parámetros diastólicos numéricos fueron comparados por el test t de Student y las variables con distribución no-normal fueron log-transformadas antes de la comparación estadística. Tercero, las características basales fueron comparadas entre esos dos grupos y aquellos con una asociación significativa con la EIM ($p < 0,05$) fueron considerados variables potencialmente confundidoras en la relación entre aterosclerosis y función diastólica. Para esas comparaciones, el test t de Student fue usado para variables continuas y el test Qui-cuadrado fue utilizado para variables categóricas. Cuarto, a fin de ajustar el efecto de la aterosclerosis en la función diastólica, un análisis de covariancia (ANCOVA) fue realizado, tomándose la razón E'/A' como la variable dependiente continua, la EIM carotídea común compuesta en el cuarto cuartil como la variable predictora y las variables potencialmente confundidoras como covariables (continuas o categóricas). Valores de probabilidad bi-caudales $< 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativas. Los datos fueron presentados como medias \pm desvíos-estándar para variables continuas y porcentajes para variables categóricas. El programa de software SPSS versión 13.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, Il) fue utilizado para el análisis de todos los datos.

Resultados

Cuarenta y ocho individuos fueron estudiados, de edad de 56 ± 10 años (variación de 37 - 81 años), 67% del sexo femenino y 60% de etnia blanca. Como es mostrado

en la Tabla 1, la presión arterial y nivel glucémico estaban dentro de los límites normales, en cuanto IMC, colesterol total y triglicéridos estaban levemente elevados. La muestra consistía de una población de bajo riesgo, con una mediana de riesgo de 10 años para muerte o infarto de miocardio de 3,5%, con base en el Score de Riesgo de Framingham. Las medidas ecocardiográficas de la masa del VI, FEVI y volumen del AI presentaban medias normales. La media de la EIM carotídea común compuesta fue de $0,75 \pm 0,16$ mm, indicando una muestra poblacional con un grado apenas inicial de aterosclerosis. La media de la onda E' del Doppler tisular fue de $12 \pm 3,0$ cm/s, indicando una población predominantemente normal en relación a la función diastólica.

La medida de la EIM carotídea común compuesta presentó una correlación negativa con la razón E'/A' , tiempo de relajamiento isovolumétrico, onda E' y razón E'/A' , con una correlación positiva con tiempo de desaceleración del flujo mitral, indicando una asociación negativa entre la carga aterosclerótica y la función diastólica - Tabla 2. Esas asociaciones fueron especialmente significativas cuando los índices de la función diastólica en el Doppler tisular fueron utilizados, tales como la onda E' ($r = -0,32$, $P = 0,03$) y la razón E'/A' ($r = -0,437$, $P = 0,002$ - Figura 1A). Cuando la razón E'/A' fue comparada entre cuartiles de EIM, el primero ($1,2 \pm 0,29$), segundo ($1,2 \pm 0,36$) y tercero cuartiles ($1,1 \pm 0,25$) presentaron valores similares, en tanto que el cuarto cuartil era significativamente más bajo ($0,76 \pm 0,25$, $P =$

Tabla 1 - Características clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas de la población del estudio

Características (n=48)	
Edad (años)	56 \pm 10
Sexo femenino	67%
Etnia caucasiana	60%
Índice de masa corporal (kg/m ²)	25 \pm 4
Circunferencia de la cintura (cm)	89 \pm 10
Presión arterial sistólica (mmHg)	118 \pm 10
Presión arterial diastólica (mmHg)	76 \pm 5
Nivel de glucosa (mg/dl)	89 \pm 11
Colesterol total (mg/dl)	210 \pm 43
HDL- colesterol (mg/dl)	49 \pm 10
LDL- colesterol (mg/dl)	131 \pm 35
Triglicéridos (mg/dl)	156 \pm 16
Proteína C-reactiva (mediana - mg/l)	1,1
Riesgo de Framingham en 10 años (mediana)	3,5%
Fracción de eyección del VI (%)	77 \pm 5
Índice del diámetro del AI (mm/m ²)	19 \pm 2
Índice de masa del VI (g/m ²)	71 \pm 17
Onda E' del doppler tisular (cm/s)	12 \pm 3
EIM Carotídea Común Compuesta (mm)	0,75 \pm 0,16

HDL - lipoproteína de alta densidade; EIM - espesor íntima-media; AI - atrio izquierdo; LDL - lipoproteína de baja densidade; VI - ventrículo izquierdo.

0,002 por ANOVA). Esa observación sugiere la influencia de la aterosclerosis en la función diastólica en un umbral próximo al límite del cuarto cuartil. Así, comparamos las diferencias entre el cuarto cuartil de la EIM ($\geq 0,8$ mm) y los primeros tres cuartiles considerados juntos (razón E'/A': $0,76 \pm 0,25$ vs $1,2 \pm 0,3$; $P < 0,001$ - Figura 1b). Individuos en el cuarto cuartil presentaban una razón E/A del flujo mitral más baja ($0,98 \pm 0,27$ vs $1,23 \pm 0,30$; $P = 0,01$), un tiempo de desaceleración más largo (260 ± 69 ms vs 198 ± 61 ms; $P = 0,005$), mientras que el relajamiento isovolumétrico presentaba una tendencia a ser más corto en el cuarto cuartil, cuando fue comparado a los primeros tres cuartiles (67 ± 24 ms vs 82 ± 22 ms; $P = 0,05$) - Tabla 3.

El análisis de las características basales identificó las siguientes diferencias entre los individuos en el cuarto vs los tres primeros cuartiles de EIM, que eran variables potencialmente confundidoras en la relación entre la EIM y la función diastólica: edad, género, circunferencia de la cintura, riesgo de Framingham, HDL-colesterol y presión arterial diastólica - Tabla 4. Después de ajuste para esas variables confundidoras a través del análisis de covarianza, la EIM carotídea en el cuarto cuartil ($\geq 0,08$ mm) permaneció un significativo predictor de la razón E'/A' ($p = 0,02$). También

Tabla 2 - Correlación del espesor íntima-media en la carótida común con los parámetros de función diastólica

Parámetros diastólicos (n=48)	Coefficiente de Correlación	Valor de P
Razón E/A	- 0,26	0,07
Tiempo de desaceleración	+ 0,26	0,08
Tiempo de relajamiento isovolumétrico	- 0,21	0,16
Onda E' del Doppler tisular	- 0,32	0,03
Razón E'/A' del Doppler tisular	- 0,44	0,002

la edad fue predictora de la razón Y'/LA', independiente de la aterosclerosis ($p < 0,001$) y el riesgo de Framingham presentó una tendencia a ser predictor ($p = 0,07$) - Tabla 5.

Discusión

Ese estudio provee evidencia de una asociación negativa entre la aterosclerosis subclínica y la función diastólica en una muestra altamente seleccionada de individuos sanos: la mayoría adultos jóvenes, con ausencia de hipertensión, riesgo cardiovascular muy bajo, de acuerdo con el riesgo de Framingham, sin isquemia miocárdica en el test de esfuerzo o cualquier tipo de anomalía cardíaca en el ecocardiograma. Así, la aterosclerosis aquí estudiada no es generalmente considerada un proceso patológico en el sentido clínico. De hecho, es un nivel bastante inicial de la enfermedad,

Tabla 3 - Comparación de los índices diastólicos entre individuos en el cuarto ($\geq 0,8$ mm) y primeros tres cuartiles del espesor íntima-media de la carótida común

Índices diastólicos	1 ^{os} tres cuartiles EIM < 0,8mm (n=36)	Cuarto cuartil EIM $\geq 0,8$ mm (n=12)	Valor de P
Razón E/A	$1,2 \pm 0,30$	$0,98 \pm 0,27$	0,01
Tiempo de desaceleración (ms)	198 ± 61	260 ± 69	0,005
Tiempo de relajamiento isovolumétrico (ms)	82 ± 22	67 ± 24	0,05
Onda E' del Doppler tisular (cm/s)	$12 \pm 3,0$	$9,4 \pm 2$	0,01
Razón E'/A' del Doppler tisular	$1,20 \pm 0,30$	$0,76 \pm 0,25$	< 0,001

EIM - espesor íntima-media compuesta de la carótida común.

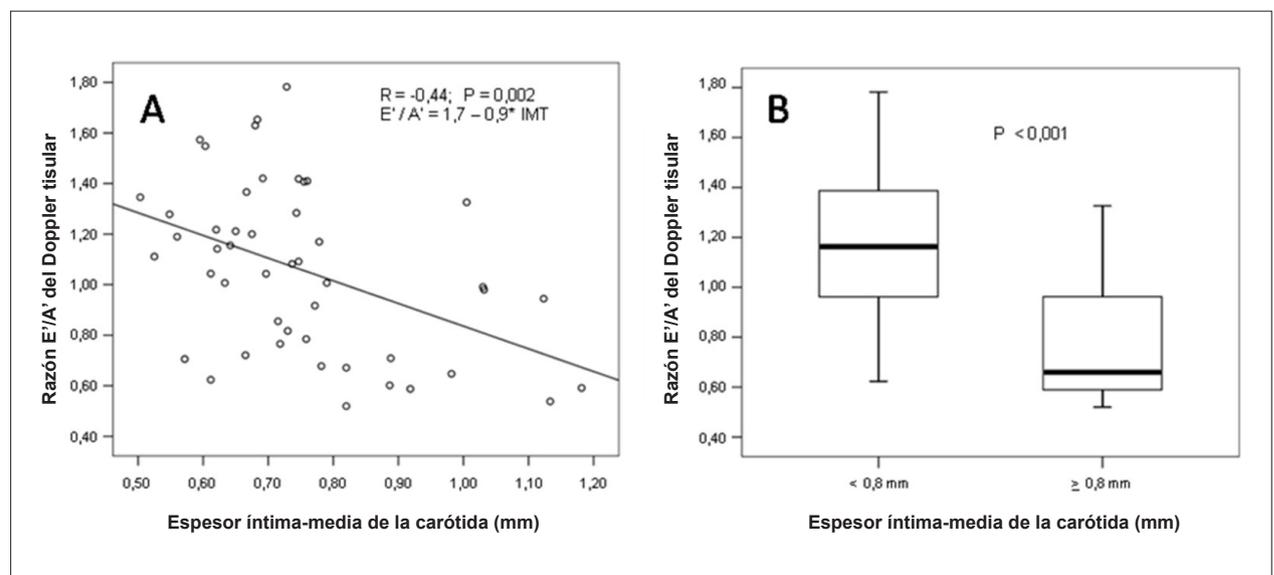


Fig. 1 - Panel A correlaciona el espesor íntima-media de la carótida común con la razón E'/A' del Doppler tisular. El Panel B compara la razón E'/A' entre los individuos en el cuarto ($\geq 0,8$ mm) y en los tres primeros cuartiles del espesor íntima-media.

Artículo Original

Tabla 4 - Comparación de las características clínicas entre individuos en el cuarto (≥ 0.8 mm) y los primeros tres cuartiles del espesor íntima-media de la carótida común

Características	1 ^{os} tres cuartiles EIM < 0.8mm (n=36)	Cuarto cuartil EIM ≥ 0.8 mm (n=12)	Valor de P
Edad (años)	54 \pm 9	65 \pm 11	0,001
Sexo femenino	75%	42%	0,04
Etnia caucasiana	83%	52%	0,09
Índice de masa corporal (kg/m ²)	25 \pm 3	26 \pm 6	0,47
Circunferencia de la cintura (cm)	87 \pm 9,0	95 \pm 11	0,02
Presión arterial sistólica (mmHg)	117 \pm 10	123 \pm 9,0	0,09
Presión arterial diastólica (mmHg)	76 \pm 5	79 \pm 5	0,04
Fumante actual	17%	0	0,32
Inactividad física	39%	58%	0,32
Riesgo de Framingham en 10 años (mediana)	1,75%	4,28%	< 0,001
Nivel de glucosa (mg/dl)	88 \pm 11	89 \pm 7	0,08
Proteína C-reativa (mediana - mg/l)	1,10	2,4	0,30
Colesterol total (mg/dl)	208 \pm 42	217 \pm 46	0,52
HDL- colesterol (mg/dl)	51 \pm 10	44 \pm 7	0,04
LDL- colesterol (mg/dl)	126 32	143 \pm 43	0,16
Triglicéridos (mg/dl)	137 \pm 82	141 \pm 52	0,88
Terapia hipolipemiente	13%	25%	0,34
Terapia estrogénica	19%	0	0,17
Fracción de eyección del VI (%)	77 \pm 5	78 \pm 5	0,22
Índice de masa del VI (g/m ²)	71 \pm 17	70 \pm 18	0,51

como demostrado por los valores medios de la EIM. Aun así, nuestros datos sugieren que esa condición subclínica, además de cierto nivel, está asociada con un relativo compromiso de la función diastólica.

Debido al hecho que de la EIM carotídea está relacionada a la edad, controlamos la influencia del envejecimiento en la función diastólica como un potencial confundidor en la relación entre la aterosclerosis y la función diastólica. Esos análisis mostraron que después de el ajuste para edad, el efecto de la aterosclerosis permaneció altamente significativa, demostrando la naturaleza independiente de la asociación entre la aterosclerosis y la función diastólica. De hecho, los dos únicos predictores de función diastólica fueron edad y carga aterosclerótica. Considerando que los primeros tres

Tabla 5 - Análisis multivariado por ANCOVA, considerando la razón E'/A' como la variable dependiente y todas las variables significativamente asociadas con el espesor íntima-media en el análisis univariado como covariables

Covariadas	Modelo Inicial	Modelo final
Edad	0.001	< 0.001
Sexo femenino	0.37	
Circunferencia de la cintura	0.97	
Presión arterial diastólica	0.84	
HDL- Colesterol	0.99	
Riesgo de Framingham en 10 años	0.07	
EIM > 0.80 mm	0.018	0.02

HDL - lipoproteína de alta densidad; EIM - espesor íntima-media compuesta de la carótida común.

cuartiles de la EIM no presentaban un gradiente de función diastólica, que disminuía solamente en el cuarto cuartil, la aterosclerosis presenta un umbral para comenzar a afectar la diástole, que fue alrededor de 0,8 mm de EIM. Ese valor de umbral no debe ser considerado una estimativa precisa, debido al pequeño tamaño de la muestra. De esa forma, debe ser confirmado en estudios futuros. De cualquier forma, es interesante notar que es el mismo punto de corte que determina el aumento en el riesgo cardiovascular de acuerdo con la mayoría de los estudios longitudinales¹⁹⁻²². En niveles más bajos de EIM, el engrosamiento puede reflejar una respuesta adaptativa a alteraciones en el estrés de corte, pero más allá de ese nivel la EIM más probablemente representa un proceso de enfermedad²².

Nuestros hallazgos están de acuerdo con datos recientes relacionados a la asociación entre aterosclerosis y función diastólica²³. Fernandes et al²⁴ discutieron esa cuestión en una cohorte de base poblacional en el estudio "Multi-ethnic Study of Atherosclerosis" (MESA) y demostraron que una mayor EIM carotídea está asociada a disfunción miocárdica sistólica y diastólica incipiente evaluada por tasas de deformación regional (*strain rates*), a través de la resonancia magnética²⁴. Comparada a nuestro estudio, la población del estudio MESA era en media 10 años mayor, no estaba totalmente libre de factores de riesgo cardiovascular (40% hipertensión, 18% diabetes), la EIM media era más alta (0,86 \pm 0,20 mm) y la posibilidad de isquemia miocárdica no fue descartada por los tests provocativos. De esa forma, nuestros datos expanden los hallazgos del estudio MESA a una población más joven y normal, sin isquemia miocárdica. Otros datos preliminares demostraron hallazgos similares en pacientes hipertensos⁶ e individuos añosos²⁵. Así, la originalidad del presente estudio reside en la naturaleza normal de una muestra poblacional altamente seleccionada, lo que previene una interacción compleja de factores confundidores y enfatiza el impacto de la aterosclerosis en sus niveles más iniciales. Precisamos reconocer que el test ergométrico no es un examen de alta sensibilidad para descartar isquemia miocárdica. Por otro lado, la probabilidad pre-test muy baja de enfermedad coronaria de nuestra población lleva a un valor predictivo negativo muy alto del test de esfuerzo en nuestro estudio. De esa forma,

la probabilidad post-test de isquemia miocárdica después del test de esfuerzo negativo debe ser muy baja en nuestra muestra poblacional.

Mecanismos adyacentes a la relación de la aterosclerosis subclínica y función diastólica están probablemente relacionados a la función vascular. Primero, ya se sabe que el engrosamiento intimal es un indicador de reducción de la reserva de flujo miocárdico²⁶. Eso puede ser el resultado de obstrucción coronaria microvascular y/o reducción de la reserva vasodilatadora de los vasos epicárdicos debido a la disfunción endotelial. Esos fenómenos pueden suceder en la ausencia de enfermedad coronaria obstructiva e isquemia crónica. Segundo, la aterosclerosis puede aumentar la rigidez arterial de las grandes arterias, tales como la carótida y la aorta, aumentando la post-carga para el VI, con impacto negativo en la función diastólica. De hecho, el aumento en la rigidez arterial está relacionado no apenas con la aterosclerosis, pero también con la disfunción diastólica²⁷. Considerando que la función endotelial, reserva de flujo coronario y rigidez arterial no fueron evaluados en el presente estudio, un entendimiento más abarcador del proceso fisiopatológico debe ser el foco de investigaciones futuras. Debido a la naturaleza transversal de nuestro estudio, no es posible garantizar que la relación observada sea el resultado de la aterosclerosis afectando la función diastólica.

Entre tanto, varios criterios científicos de causalidad (tales como consistencia con literatura previa, poder estadístico, ausencia de explicación alternativa y, principalmente, plausibilidad biológica) sugieren que es la aterosclerosis que afecta la función diastólica y no lo opuesto.

El significado práctico de nuestros hallazgos aun precisa ser mejor estudiado. No tratamos la disfunción diastólica como una variable categórica, apenas evaluamos los parámetros

como variables continuas. De esa forma, aun precisa ser determinado si la asociación negativa entre aterosclerosis y disfunción diastólica es clínicamente importante. Otra aplicación a ser testeada en estudios futuros es si la función diastólica puede ser considerada un sustituto (surrogate) para la aterosclerosis subclínica en ciertos grupos de pacientes. En otras palabras, ¿Individuos con disfunción diastólica aislada presentan mayor riesgo de eventos relacionados a la enfermedad aterosclerótica?

Además de eso, nuestros hallazgos pueden ser la base para tests futuros de la hipótesis de que la terapia hipolipemiente mejora la función diastólica. En todas esas cuestiones, estudios de naturaleza longitudinal traerán nuevos *insights* no provistos por el diseño transversal del presente estudio.

En conclusión, el presente estudio provee evidencias para la asociación independiente y negativa entre aterosclerosis subclínica y función diastólica, y aumenta el conocimiento respecto de individuos de bajo riesgo cardiovascular y con pequeño grado de aterosclerosis subclínica.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación Académica

Este artículo es parte de disertación de Maestría de Maristela Magnavita Oliveira García por la Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Referencias

1. Wong ND, Sciammarella MG, Polk D, Gallagher A, Miranda-Peats L, Whitcomb B, et al. The metabolic syndrome, diabetes, and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41 (9): 1547-53.
2. Bhuiyan AR, Srinivasan SR, Chen W, Paul TK, Berenson GS. Correlates of vascular structure and function measures in asymptomatic young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis.* 2006; 189 (1): 1-7.
3. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1991; 83 (2): 391-401.
4. Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, Royal HD, Als AV, Grossman W. Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation.* 1985; 71 (5): 889-900.
5. Fernandes VR, Polak JF, Cheng S, Rosen BD, Carvalho B, Nasir K, et al. Arterial stiffness is associated with regional ventricular systolic and diastolic dysfunction: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28 (1): 194-201.
6. Parrinello G, Colomba D, Bologna P, Licata A, Pinto A, Paterna S, et al. Early carotid atherosclerosis and cardiac diastolic abnormalities in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens.* 2004; 18 (3): 201-5.
7. Mizuguchi Y, Tanaka H, Oishi Y, Miyoshi H, Emi S, Ishimoto T, et al. Predictive value of associations between carotid arterial sclerosis and left ventricular diastolic dysfunction in patients with cardiovascular risk factors. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20 (7): 806-12.
8. Flegg H. An investigation of the determination of serum cholesterol by an enzymatic method. *Ann Klin Biochem.* 1973;10: 79-84.
9. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem.* 1999; 45 (12): 2136-41.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44 (3): 720-32.
11. Gepner AD, Wyman RA, Korcarz CE, Aeschlimann SE, Stein JH. An abbreviated carotid intima-media thickness scanning protocol to facilitate clinical screening for subclinical atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20 (11): 1269-75.
12. Gepner AD, Keevil JG, Wyman RA, Korcarz CE, Aeschlimann SE, Busse KL, et al. Use of carotid intima-media thickness and vascular age to modify cardiovascular risk prediction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006; 19 (9): 1170-4.
13. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke.* 1997; 28 (3): 665-71.

14. Montauban van Swijndregt AD, De Lange EE, De GE, Ackerstaff RG. An in vivo evaluation of the reproducibility of intima-media thickness measurements of the carotid artery segments using B-mode ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1999; 25 (3): 323-30.
15. Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, Olsen NT, Marott JL, Schnohr P, et al. Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population. *Circulation.* 2009; 119 (20): 2679-85.
16. Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, Greenberg NL, Cardon L, Morehead AJ, et al. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36 (5): 1664-9.
17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006; 7 (2): 79-108.
18. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977; 55 (4): 613-8.
19. 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 (4): 1432-7.
20. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997; 146 (6): 483-94.
21. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999; 340 (1): 14-22.
22. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11 (5): 1245-9.
23. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke.* 1997; 28 (12): 2442-7.
24. Fernandes VR, Polak JF, Edvardsen T, Carvalho B, Gomes A, Bluemke DA, et al. Subclinical atherosclerosis and incipient regional myocardial dysfunction in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47 (12): 2420-8.
25. Galetta F, Franzoni F, Femia FR, Bartolomucci F, Carpi A, Santoro G. Left ventricular diastolic function and carotid artery wall in elderly athletes and sedentary controls. *Biomed Pharmacother.* 2004; 58 (8): 437-42.
26. Sonoda M, Yonekura K, Yokoyama I, Takenaka K, Nagai R, Aoyagi T. Common carotid intima-media thickness is correlated with myocardial flow reserve in patients with coronary artery disease: a useful non-invasive indicator of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2004; 93 (2-3): 131-6.
27. Yambe M, Tomiyama H, Hirayama Y, Gulniza Z, Takata Y, Koji Y, et al. Arterial stiffening as a possible risk factor for both atherosclerosis and diastolic heart failure. *Hypertens Res.* 2004; 27 (9): 625-31.