



Las recomendaciones actuales de prevención cardiovascular no son suficientes para prevenir progresión de aterosclerosis

Hernán Alejandro Pérez.

Tesis (Doctor en Medicina y Cirugía) - - Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias
Médicas, 2015

Aprobada: 2015

Este documento está disponible para su consulta y descarga en RDU (Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba). El mismo almacena, organiza, preserva, provee acceso libre y da visibilidad a nivel nacional e internacional a la producción científica, académica y cultural en formato digital, generada por los miembros de la Universidad Nacional de Córdoba. Para más información, visite el sitio <https://rdu.unc.edu.ar/>
Esta iniciativa está a cargo de la OCA (Oficina de Conocimiento Abierto), conjuntamente con la colaboración de la Prosecretaría de Informática de la Universidad Nacional de Córdoba y los Nodos OCA. Para más información, visite el sitio <http://oca.unc.edu.ar/>



Las recomendaciones actuales de prevención cardiovascular no son suficientes para prevenir progresión de aterosclerosis by
Hernán Alejandro Pérez is licensed under a Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional License.

**LAS RECOMENDACIONES ACTUALES DE PREVENCIÓN
CARDIOVASCULAR NO SON SUFICIENTES PARA PREVENIR
PROGRESIÓN DE ATEROSCLEROSIS**

TESIS DE DOCTORADO DE MEDICINA Y CIRUGIA

**MEDICO
HERNAN ALEJANDRO PEREZ**

-FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

-UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA-

-AÑO 2015-

COMISION DE TESIS

DIRECTOR:

Dr. Néstor García

COMISION DE SEGUIMIENTO:

Prof. Dra. Mónica Moya

Prof. Dr. Aldo R. Eynard

DEDICATORIA

*A CECI POR SU INMENSO AMOR E INCONDICIONAL PRESENCIA EN TODOS Y CADA
UNO DE MIS PROYECTOS.*

A CORI, MAGUI, JULI Y LUCI, POR HACER QUE MI ESFUERZO VALGA LA PENA.

A MIS PADRES POR HABERME DADO LA VIDA Y HACER QUE ESTO SEA POSIBLE.

*A MI SOCIO Y AMIGO, POR HABERME DADO LA FUERZA PARA AFRONTAR ESTE
LARGO CAMINO; SIN EL ES MUY POSIBLE QUE ESTA TESIS NO EXISTIERA.*

*A MIS MAESTROS, ESPECIALMENTO AL DR. ALFREDO PRAMPARO QUIEN ME
ENSEÑO QUE TODO ES POSIBLE CON PERSEVERANCIA Y ENTREGA.*

AGRADECIMIENTOS

✓ *A mi director de Tesis, Dr. Néstor García, por su entrega incondicional y minuciosa.*

✓ *A mi comisión de seguimiento, Dra. Mónica Moya y Dr. Aldo Eynard por el apoyo ofrecido en estos cinco años de carrera.*

✓ *Al personal de INICSA por la inmensa colaboración en las determinaciones bioquímicas de marcadores inflamatorios cardiovasculares.*

✓ *A Luis Armando y Hugo Villafañe por haber confiado en mí.*

✓ *A mis ex compañeros y amigos de Blossom DMO Argentina del área de informática que indirectamente pero en forma incondicional aportaron soluciones para hacer que esto suceda.*

✓ *Al Dr. David Spence y su equipo, especialmente a María Di Cicco, por abrirnos las puertas de Robart Research en Canadá. Allí comenzó todo este viaje.*

“LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON LAS
OPINIONES DE ESTA TESIS”

(Art. 30 Del Reglamento para la carrera de Doctorado en Medicina y Cirugía)

INDICE

RESUMEN ESPAÑOL	7
RESUMEN INGLES	8
INTRODUCCION	9
OBJETIVOS	31
MATERIAL Y METODOS	31
RESULTADOS	37
DISCUSION	48
CONCLUSION	56
BIBLIOGRAFIA	57
APENDICE Nº 1: PUBLICACIONES	69
APENDICE Nº 2: PRESENTACIONES EN CONGRESOS	70

RESUMEN

INTRODUCCION: Los eventos cardiovasculares (EVC), son un importante problema de salud pero potencialmente prevenibles. Tradicionalmente, el riesgo de presentar aterosclerosis, principal causa de ECV isquémicos, ha sido asociado a factores de riesgo cardiovasculares tradicionales (FR) y la valoración clínica de este riesgo, calculada con estimadores clínicos (ej. Framingham), los cuales presentan importantes limitaciones al momento de detectar personas a con alto riesgo cardiovascular (CV). El abordaje terapéutico preventivo de estos eventos, según las guías clínicas, debería estar basado en el control de estos factores de riesgo principalmente, aunque la efectividad clínica de este abordaje es bastante limitada, y hay evidencia de que realizar la valoración y el seguimiento basado en Área de Placa Total Carotídea (TPA) mejora la sensibilidad de detección de pacientes de alto riesgo cv y posiblemente la efectividad preventiva de esta intervención. Es por esto que nuestra hipótesis fue que el control de FR no es suficiente para disminuir la progresión de aterosclerosis de los pacientes con alto riesgo CV por TPA. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se diseñó un estudio prospectivo observacional de 302 pacientes con alto riesgo CV del programa de Blossom DMO. Estos pacientes fueron controlados por al menos 1 año, con determinación de TPA al comienzo y al final, y todos los FR controlados según guías clínicas, comparando porcentajes de pacientes en progresión al año de tratamiento, porcentaje de pacientes en progresión con Hb A1c menor de 7%, y niveles de marcadores inflamatorios en pacientes con progresión. **RESULTADOS:** De los pacientes con alto riesgo CV, y control en todos los FR CV clásicos, el 46% presentaron al año de seguimiento, criterios de progresión por TPA. En la subpoblación de pacientes diabéticos con Hb A1c menor de 7% al año, y los demás FR controlados, progresaron el 48%. Finalmente, la comparación de Microalbuminuria, Fibrinógeno, PCR uc cuantitativa y Homocisteína no fueron diferentes al analizarlas en aquellos pacientes que progresaron contra los que no progresaron. **CONCLUSIONES:** Un alto porcentaje de pacientes (≈50%) con alto riesgo CV tratados según guías clínicas, con todos los FR controlados, presentaron criterios de progresión por TPA al año de seguimiento. No se evidenciaron diferencias significativas en los marcadores inflamatorios en pacientes con progresión comparados a aquellos con estabilidad o regresión. En vista de estos resultados, el seguimiento de pacientes de alto riesgo CV debería basarse, no solamente en el control de FR CV, sino también en la evolución de aterosclerosis subclínica, medida por TPA.

Palabras claves: aterosclerosis subclínica, factores de riesgo cardiovasculares, área de placa total carotídea, marcadores inflamatorios.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cardiovascular events (CVD) are an important health problem but potentially preventable. Traditionally, the risk of presenting atherosclerosis, the main cause of ischemic CVD, has been associated with traditional cardiovascular risk factors (RF) and the clinical assessment of this risk, calculated with clinical estimators (e.g. Framingham), which present important limitations at the time of detecting people with high cardiovascular (CV) risk. The preventive therapeutic approach to these events, according to clinical guidelines, should be based mainly on the control of these risk factors. However, the clinical effectiveness of this approach is quite limited and there is evidence that conducting the assessment and follow-up based on Total Carotid Plaque Area (TPA) improves the sensitivity of detection of patients at high CV risk and possibly the preventive effectiveness of this intervention. Therefore, our hypothesis was that RF control is not sufficient to reduce the progression of atherosclerosis in patients with high CV risk due to TPA. **MATERIAL AND METHODS:** a prospective, observational study of 302 patients with high CV risk of the Blossom BMD program was designed. These patients were checked for at least 1 year, with determination of TPA at the beginning and at the end, and all RF controlled according to clinical guidelines, comparing the percentage of patients in progression after one year of treatment, the percentage of patients in progression with Hb A1c less than 7%, and levels of inflammatory markers in patients with progression. **RESULTS:** Of the patients with high CV risk, and control in all the classic CV RFs, 46% presented APD progression criteria at one year of follow-up. The subpopulation of diabetic patients with Hb A1c less than 7% per year, and the other controlled RFs, progressed by 48%. Finally, the comparison of Microalbuminuria, Fibrinogen, PCR uc quantitative and Homocysteine were not different when analyzed in those patients who progressed versus those who did not. **CONCLUSIONS:** A high percentage of patients (~50%) with high CV risk treated according to clinical guidelines, with all RF controlled, presented progression criteria for TPA at one year of follow-up. There were no significant differences in inflammatory markers in patients with progression compared to those with stability or regression. In view of these results, the follow-up of high-risk CV patients should be based, not only on the control of CV RF, but also on the evolution of subclinical atherosclerosis, measured by TPA.

Key words: subclinical atherosclerosis, cardiovascular risk factors, total carotid plaque area, inflammatory markers.

INTRODUCCIÓN

Las muertes producidas por eventos cardiovasculares (ECV), principalmente las de causa isquémica, son un importante problema de salud en el mundo, y representa en la actualidad alrededor del 30% de la mortalidad global. Cada año, mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa (WHO, 2011)(WHO, 2014), en este sentido la proyección para el 2030 se estima que sea de un 30 % mayor (Mathers y Loncar, 2006). Más importante aún, es que una proporción sustancial de muertes (cerca al 50%), se producen en personas menores de 70 años, periodo de vida más productivo de la población (WHO, 2002). Se ha estimado que casi la mitad de los varones y un tercio de las mujeres sufrirá alguna manifestación de cardiopatía isquémica durante su vida. Esto produce un elevadísimo costo en salud, calculado en un 54% de la inversión total en salud y un 24% de las pérdidas en productividad (Nichols et al, 2012).

La Aterosclerosis, es el principal proceso patológico responsable de los eventos coronarios mayores, los Accidentes Cerebrovasculares Isquémicos, y la enfermedad arterial periférica, comenzando temprano en la vida y progresando gradualmente durante la adolescencia y la adultez temprana. Por lo que es asintomática durante un largo periodo de tiempo (Berenson et al, 1989) (Zieske et al, 2002) (Mendis et al, 2005) (Patterson PP et al, 2020). Una proporción significativa de esta morbilidad y mortalidad podría prevenirse mediante estrategias basadas en exámenes en la población y haciendo que las intervenciones destinadas a una detección precisa de potenciales personas con alto riesgo de ECV sean accesibles, tanto para personas con enfermedad establecida, como para aquellos con alto riesgo de desarrollar enfermedad (López et al, 2006) (Manuel et al, 2006) (WHO, 2003) (Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators, 2015).

Clasificación de Eventos Cardiovasculares (Zipes et al, 2019)

Los ECV se definen en Eventos Coronarios Mayores (ECM), Accidentes Cerebrovasculares Isquémicos (ACI), Revascularización Coronaria y Eventos Vasculares.

Eventos coronarios mayores

Los ECM son el paradigma de la Enfermedad Arterial Coronaria (EAC) aguda, denominadas genéricamente como Síndrome Coronarios Agudos (SCA) y clasificadas como Infarto Agudo de Miocardio (IM) con elevación del segmento ST (STEMI) o sin elevación del segmento ST (NSTEMI) y Angina Inestable (AI).

El IM, ya sea STEMI o NSTEMI, se define como la presencia de lesión miocárdica aguda detectada por biomarcadores cardíacos anormales en el contexto de evidencia de isquemia miocárdica aguda. AI y NSTEMI difieren principalmente en si la isquemia es lo suficientemente grave como para causar un daño miocárdico que genere cantidades detectables de un marcador de lesión miocárdica. AI se clasifica adicionalmente según las características del paciente en el momento de la presentación. Diferenciándose en AI reciente comienzo, AI en reposo y el AI post-IM temprano.

Si bien estos términos se aplican con mayor frecuencia a pacientes que desarrollan síntomas durante el transcurso de su vida diaria, también se pueden usar para pacientes que se han sometido a revascularización miocárdica o cirugía no cardíaca.

La causa aterosclerótica en estos eventos representa más de 95% de los casos, aquellas no ateroscleróticas son muy inusuales. La mayoría de los IM se producen por la formación de un trombo oclusivo en la superficie de una placa, el cual se produce como consecuencia de ruptura de la placa (60-70% de las veces) o la erosión endotelial (30-40%) (Davies, 1996). Siendo el determinante pronóstico principal en estos casos, el tiempo de reapertura de la arteria.

Accidentes Cerebrovasculares Isquémicos

El ACI se define como déficit neurológico focal súbito (con sintomatología dependiente del área afectada) producido por una oclusión arterial aguda.

La aterosclerosis es la causa más común de enfermedad local in situ dentro de las grandes arterias extracraneales e intracraneales que irrigan el cerebro. Los trombos blancos de fibrina plaquetaria y eritrocitos-fibrina rojos a menudo se superponen a las lesiones ateroscleróticas, o pueden desarrollarse sin enfermedad vascular grave en pacientes con estados de hipercoagulabilidad. Por otro lado, la vasoconstricción (ej. migraña) es

probablemente la siguiente causa más común, seguida en frecuencia por disección arterial (un trastorno mucho más común que el previamente reconocido) y oclusión traumática. La Displasia Fibromuscular es una arteriopatía poco frecuente, mientras que la arteritis se menciona con frecuencia en el diagnóstico diferencial, pero es una causa extremadamente rara de accidente cerebrovascular trombótico.

Dependiendo del mecanismo implicado, este se clasifica en Ataque Isquémico Transitorio (AIT) del alto o bajo riesgo (dependiendo del score ABCD² al ingreso), definido como presencia de sintomatología neurológica de duración menor a 24 horas o Stroke establecido si es mayor a este tiempo, el cual se divide en la actualidad en Stroke Isquémico Mayor o Stroke Isquémico Menor (dependiendo de la escala NIHSS). Estas clasificaciones actuales tienen implicancias terapéuticas y pronósticas (monoterapia o dual).

Revascularización Coronaria

La Revascularización Coronaria, es un procedimiento de apertura de una arteria coronaria con una oclusión arterial crítica (>70%). Este tipo de procedimiento puede ser realizado en pacientes con síndromes coronarios agudos, antes definidos, y en pacientes con Angina Estable. Esta apertura de las arterias puede ser realizada con angioplastia con balón (dilatación mecánica de la arteria) o a través de la colocación de un Stent Coronario con o sin drogas.

Se lo clasifica como ECV, ya que un importante número de pacientes son sometidos a este procedimiento antes de tener un evento cv, como parte de su angina estable.

Eventos Vasculares Mayores

Los Eventos Vasculares Mayores comprenden todas las oclusiones arteriales ateroscleróticas producidos en órganos diferentes al corazón o cerebro, y se clasifican en: Enfermedad Arterial Periférica (habitualmente miembros inferiores, arterias renales y oclusiones retinales), estas alteraciones se manifiestan desde el punto de vista clínico como: Claudicación Intermitente en la afectación de miembros inferiores, manifestación de mayor prevalencia. Con mucha trascendencia desde el punto de vista pronóstico

(pronóstico cardiovascular global), de la enfermedad (como la hipertensión resistente en caso de estenosis de arterial renal), y de la calidad de vida en la arteriopatía periférica y oclusión retinal.

Aterosclerosis como determinante de ECV

El principal determinante fisiopatológico de los ECV es la aterosclerosis, la cual presenta en su evolución diferentes etapas, comenzando con **disfunción endotelial, inflamación vascular**, formación de placa con eventual **ruptura** de la misma, y finalmente el ECV (Sillesen et al, 2008)(Garcia y Juncos, 2001) (Miller, 1997) (Arbab-Zadeh y Fuster, 2016).

Disfunción Endotelial y Aterosclerosis (Gimbrone y Garcia-Cardañas, 2016)

La primera evidencia en relación a disfunción endotelial y enfermedad arterial coronaria (EAC) fue determinada por Ludmer y colaboradores en 1986 (Ludmer et al, 1986). Estos investigadores, durante la prueba con acetilcolina, observaron constricción paradójica en las arterias de pacientes con enfermedad coronaria leve, así como en aquellos con EAC avanzada, lo que indica que la disfunción endotelial está presente en la etapa temprana de la aterosclerosis. Además, en los estudios que usaron la prueba de acetilcolina (Reddy et al, 1994) o la medición de la Vasodilatación inducida por flujo (VIF)(Celermajer et al, 1994), se detectó disfunción endotelial tanto a nivel de arterias grandes como a nivel microvascular, en pacientes con factores de riesgo coronario pero sin evidencia angiográfica o ecográfica de EAC estructural. Estos resultados confirman que la disfunción endotelial está presente en la etapa preclínica de la aterosclerosis. La disfunción endotelial de la microvasculatura también se ha asociado con isquemia miocárdica inducida por el ejercicio en pacientes sin EAC hemodinámicamente significativa de las arterias pericárdicas, lo que sugiere que la disfunción endotelial de la microcirculación puede contribuir a la isquemia cuando aumenta la demanda de oxígeno del miocardio (Zeicher et al, 1995).

Esta relación positiva también se evidencia en relación a factores de riesgo cardiovasculares. Varios estudios han demostrado una correlación entre la disfunción

endotelial y la presencia de factores de riesgo coronarios en personas sin evidencia clínica de enfermedad coronaria. Muchos de los factores de riesgo coronarios tradicionales que predisponen a una persona al desarrollo de la aterosclerosis, como la hipercolesterolemia, la hipertensión, el tabaquismo, la diabetes y los antecedentes familiares positivos de EAC prematura, también están asociados con la disfunción endotelial (John et al, 1998 a). Se ha encontrado que la puntuación del factor de riesgo (es decir, el número total de factores de riesgo en un paciente dado) es un potente predictor independiente de disfunción endotelial según lo medido por VIF y por la prueba de acetilcolina (Vita et al, 1990). El número total de factores de riesgo se correlacionó significativamente con la respuesta a la acetilcolina.

También se ha demostrado que otros factores de riesgo coronario propuestos, como las lipoproteínas remanentes, se asocian con vasodilatación dependiente del endotelio alterado (Kugiyama et al, 1991). La Lipoproteína (A), un factor de riesgo independiente para EAC, accidente cerebrovascular y aterosclerosis periférica, no parece estar relacionado con la alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio en un estudio de Schlaich et al (Schlaich et al, 1998). Sin embargo, la producción y liberación de Óxido Nítrico (NO) basal se mejoró en sujetos con niveles elevados de Lipoproteína (A), lo que sugiere una respuesta compensatoria a los efectos ateroscleróticos no identificados de la Lipoproteína (A). En otro estudio, la complacencia de las arterias pequeñas se correlacionó inversamente con los niveles de Lipoproteína (A) en pacientes con aterosclerosis (Schillinger et al, 2002). En estos pacientes, el aumento de los niveles de Lipoproteína (A) puede causar disfunción endotelial medible por la disminución de la elasticidad de las arterias pequeñas. Las propiedades elásticas de los vasos diabéticos no estaban directamente relacionadas con los niveles de Lipoproteína (A).

Inflamación vascular

Las investigaciones clínicas, los estudios de población y los experimentos de cultivo celular han proporcionado pistas importantes sobre la patogénesis de la aterosclerosis (Zhu et al, 2018). Sin embargo, se necesitan experimentos en animales para establecer los pasos patogénicos y determinar la causalidad (Breslow, 1996). La aterosclerosis no se desarrolla en ratones de laboratorio en condiciones normales. Sin embargo, la eliminación dirigida del gen de la apolipoproteína E (apoE knockout mice) conduce a hipercolesterolemia

severa y aterosclerosis espontánea (Jawien et al, 2004). La aterosclerosis también se desarrolla en ratones que carecen de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL), especialmente cuando los ratones se alimentan con una dieta rica en grasas. Por lo tanto, los ratones knockout pueden utilizarse para el estudio de la relación entre hipercolesterolemia y aterosclerosis y en la evaluación de los efectos de otros genes y/o productos génicos en las condiciones mencionadas. Al aparear estos ratones con ratones knockout que carecen de genes inmunorreguladores, es posible aclarar el papel de los mecanismos inmunológicos e inflamatorios en la aterosclerosis. De todos modos, los hallazgos en tales modelos deben ser corroborados, tanto como sea posible, por estudios de células y tejidos humanos. Por lo tanto, nuestra comprensión actual de la aterosclerosis se basa en una combinación de investigación en animales, cultivos celulares, análisis de lesiones humanas, e investigaciones clínicas de pacientes con síndromes coronarios agudos y estudios epidemiológicos de EAC.

Los estudios en animales y humanos han demostrado que la hipercolesterolemia causa la activación focal del endotelio en arterias grandes y medianas. La infiltración y retención de LDL en la íntima arterial puede iniciar una respuesta inflamatoria en la pared arterial (Skåln et al, 2002) (Leitinger, 2003). La modificación de LDL, a través de la oxidación o el ataque enzimático en la íntima, conduce a la liberación de fosfolípidos que pueden activar las células endoteliales, preferentemente en sitios de anomalía hemodinámica (Nakashima et al, 1998). Los patrones de flujo hemodinámico típicos de los segmentos propensos a la aterosclerosis, causan una mayor expresión de moléculas de adhesión y genes inflamatorios por las células endoteliales (Dai et al, 2004). Por lo tanto, la tensión hemodinámica y la acumulación de lípidos pueden iniciar un proceso inflamatorio en la arteria. La plaqueta es la primera en llegar a la escena de la activación endotelial (Massberg et al, 2002). Sus glicoproteínas Ib y IIb / IIIa se unen a las moléculas de la superficie de la célula endotelial, lo que puede contribuir a la activación endotelial. La inhibición de la adhesión plaquetaria reduce la infiltración de leucocitos y aterosclerosis en ratones hipercolesterolémicos.

Las células endoteliales activadas expresan varios tipos de moléculas de adhesión de leucocitos, lo que hace que las células sanguíneas que circulan en contacto con la superficie vascular se adhieran al sitio de activación (Eriksson et al, 2001). Dado que la molécula de

adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1) generalmente está regulada por aumento en respuesta a la hipercolesterolemia, las células que llevan contra receptores para VCAM-1 (es decir, monocitos y linfocitos) se adhieren preferentemente a estos sitios (Cybulky et al, 1991). Una vez que las células sanguíneas se han unido, las citocinas producidas en la íntima subyacente las estimulan a migrar a través de las uniones interendoteliales hacia el espacio subendotelial. La abrogación genética o el bloqueo farmacológico de ciertas citocinas y moléculas de adhesión para células mononucleares inhibe la aterosclerosis en ratones (Boring et al, 1998) (Gu et al, 1998) (Lesnik et al, 2003) (Veillard et al, 2004).

Macrófagos en la placa aterosclerótica en desarrollo (Moroni et al, 2019)

Una citosina o factor de crecimiento producido en la íntima inflamada, factor estimulante de colonias de macrófagos, induce a los monocitos que ingresan a la placa para diferenciarse en macrófagos. Este paso es crítico para el desarrollo de la aterosclerosis (Smith et al, 1995) y está asociado con la sobrerregulación (up regulation) de los receptores de reconocimiento de patrones para la inmunidad innata, incluidos los receptores Scavengers y los receptores de tipo Toll (Toll like receptor) (Peiser et al, 2002) (Janeway y Medzhitov, 2002). Los receptores Scavengers internalizan una amplia gama de moléculas y partículas, las cuales presentan estructuras similares a patógenos. En este sentido, las endotoxinas bacterianas, los fragmentos de células apoptóticas y las partículas de LDL oxidadas se absorben y destruyen a través de esta vía. Si el colesterol derivado de la absorción de partículas de LDL oxidadas no puede movilizarse de la célula en un grado suficiente, se acumula en forma de gotas citosólicas. Finalmente, la célula se transforma en una célula espumosa, la célula prototípica en la aterosclerosis. Los receptores tipo Toll también se unen a moléculas con patrones moleculares similares a los patógenos, pero a diferencia de los receptores Scavengers, pueden iniciar una cascada de señales que conduce a la activación celular. El macrófago activado produce citocinas inflamatorias, proteasas y moléculas de radicales citotóxicos de oxígeno y nitrógeno. Se observan efectos similares en las células dendríticas, los mastocitos y las células endoteliales, que también expresan receptores tipo Toll. Las toxinas bacterianas, las proteínas de estrés y las partículas de ADN son reconocidas por varios receptores tipo Toll. Además las partículas

de LDL oxidadas pueden activar estos receptores (Xu, 2002) (Miller et al. 2003). Las células en las lesiones ateroscleróticas humanas muestran un espectro de receptores tipo Toll, y la inflamación de la placa puede depender en parte de esta vía. En apoyo de esta noción, la eliminación genética de una molécula en la vía de señalización del receptor tipo Toll inhibe la aterosclerosis en ratones apoE knockout (Bjorkbacka et al, 2004).

Activación de células T e inflamación vascular

Las células inmunes, incluidas las células T, células dendríticas presentadoras de antígeno, monocitos, macrófagos y células mastoides, patrullan diversos tejidos, incluidas las arterias ateroscleróticas, en busca de antígeno (Bobryshev y lord, 1995) (Hansson, 2001). En las lesiones ateroscleróticas siempre hay infiltración de células T. Tales infiltrados son predominantemente células TCD4 +, que reconocen los antígenos proteicos que se les presentan como fragmentos unidos a moléculas de clase II del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC). Las células TCD4+ reactivas a los antígenos relacionados con la enfermedad asociados a la LDL oxidada, la proteína de choque térmico 60 y las proteínas de clamidia se han clonado a partir de lesiones humanas (Stemme et al, 1995) (de Boer et al, 2000). Una subpoblación menor de células T, las células T asesinas naturales (Natural Killers), prevalece en las lesiones tempranas. Las células T asesinas naturales reconocen los antígenos lipídicos, y su activación aumenta la aterosclerosis en ratones apoE knockout (Tupin et al, 2004). Las células TCD8 + restringidas por los antígenos MHC clase I también están presentes en las lesiones ateroscleróticas. Estas células generalmente reconocen los antígenos virales, que pueden estar presentes en las lesiones. La activación de células TCD8 + en apoE knockout mice pueden causar la muerte de las células arteriales y acelerar la aterosclerosis (Ludewig et al, 2000). Cuando el receptor de antígeno de la célula T está ligado por el antígeno, una cascada de activación da como resultado la expresión de un conjunto de citocinas, moléculas de la superficie celular y enzimas. En ratones endogámicos, se pueden obtener dos respuestas estereotípicas (Szabo et al, 2003). La respuesta auxiliar tipo 1 T (Th1) activa los macrófagos, inicia una respuesta inflamatoria similar a la hipersensibilidad retardada, y funciona característicamente en la defensa contra los patógenos intracelulares. La respuesta auxiliar tipo 2 T (Th2) provoca una inflamación alérgica. Aunque el sistema Th1 – Th2 es más plástico en humanos, el patrón general es similar. La lesión aterosclerótica contiene citocinas que promueven una respuesta Th1, en lugar de una respuesta Th2 (Uyemura et al, 1996) (Frostegard et al, 1999). Por lo tanto, las células T activadas se diferencian en células efectoras Th1 y

comienzan a producir el interferón gamma (IFN- γ) activador de macrófagos. IFN- γ mejora la eficiencia de la presentación del antígeno y aumenta la síntesis del factor de necrosis tumoral de las citocinas inflamatorias y la interleucina-1. Actuando de forma sinérgica, estas citocinas estimulan la producción de muchas moléculas inflamatorias y citotóxicas en macrófagos y células vasculares. Todas estas acciones tienden a promover la aterosclerosis. De hecho, en el ratón apoE knockout que carece de IFN- γ o su receptor, se inhibe el desarrollo de la aterosclerosis (Gupta et al, 1997) (Whitman et al, 2002). De manera similar, la extensión de la enfermedad se reduce cuando la vía Th1 se inhibe farmacológicamente o genéticamente en animales. Las citocinas de la vía Th2 pueden promover reacciones inmunes anti ateroscleróticas (Binder et al, 2004). Sin embargo, también pueden contribuir a la formación de aneurismas al inducir enzimas elastolíticas (Shimizu et al, 2004). Por lo tanto, cambiar la respuesta inmune de la aterosclerosis de Th1 a Th2 no necesariamente puede conducir a una enfermedad vascular reducida. Las citocinas de células T causan la producción de grandes cantidades de moléculas en parte final de la cascada de citocinas. Como resultado, se pueden detectar niveles elevados de interleucina-6 y proteína C reactiva en la circulación periférica. De esta manera, la activación de un número limitado de células inmunes puede iniciar una potente cascada inflamatoria, tanto en la lesión en formación como sistémicamente.

Factores antiinflamatorios y aterosclerosis

Los potentes reguladores integrados en la red inmune actúan como factores protectores en la aterosclerosis, entre ellos, interleucina-10 y factor de crecimiento transformante tipo B (TGF-B). Así también, las respuestas de anticuerpos y los factores metabólicos pueden contribuir a la regulación inmune. La delección genética o la inhibición farmacológica de la interleucina-10 agrava la aterosclerosis en ratones hipercolesterolémicos y exacerba la trombosis coronaria (Mallat et al, 1999) (Pinderski et al, 2002) (Caligiuri et al, 2003). La abolición de la señalización en las células T del TGF-B provoca un fenotipo dramático, con un rápido desarrollo de lesiones ateroscleróticas grandes e inestables (Robertson et al, 2003). Estos efectos indican que la inmunidad mediada por células T está bajo inhibición tónica por TGF-B e interleucina-10. La eliminación de estos frenos en la aterosclerosis acelera el proceso.

Las células B productoras de anticuerpos, aunque no son numerosas en las lesiones, contribuyen a la actividad anti aterosclerótica, tal vez como resultado de la síntesis de anticuerpos específicos contra antígenos de placa, unión de anticuerpos inhibidores de receptores Fc o citocinas producidas por células B. Las células B del bazo son inhibidores

particularmente efectivos de la aterosclerosis (Caligiuri et al, 2002), posiblemente porque ciertos anticuerpos naturales producidos por algunas de estas células reconocen la Fosforilcolina, una molécula presente en el LDL oxidado, las membranas celulares apoptóticas y la pared celular de *Streptococcus Pneumoniae* (Binder et al, 2003). Estos anticuerpos pueden contribuir a la eliminación del LDL oxidado y las células muertas, así como a la defensa contra las infecciones neumocócicas. Se ha observado que a las personas que se le han realizado una esplenectomía tienen una mayor susceptibilidad no sólo a las infecciones neumocócicas sino también a la EAC (Witztum, 2002).

Inflamación y metabolismo

El equilibrio entre la actividad inflamatoria y antiinflamatoria controla la progresión de la aterosclerosis (Koltsova et al, 2013). Los factores metabólicos pueden afectar este proceso de varias maneras. Contribuyen al depósito de lípidos en la arteria, iniciando nuevas rondas de reclutamiento de células inmunes. Además, el tejido adiposo de los pacientes con síndrome metabólico y obesidad produce citocinas inflamatorias, en particular el factor de necrosis tumoral y la interleucina-6 (Arner, 2003) (Yudkin et al, 2004). Las "adipocinas" (citocinas del tejido adiposo, incluidas la Leptina, la Adiponectina y la Resistina) también pueden influir en las respuestas inflamatorias en todo el organismo.

Finalmente, las moléculas generadas durante la peroxidación lipídica en la enfermedad aterosclerótica pueden inducir reacciones protectoras e inflamatorias, por ejemplo, al unirse a los receptores nucleares que controlan los genes inflamatorios (Staels et al, 1998).

Infección y EAC

Varios estudios han relacionado las infecciones con la aterosclerosis y la EAC. Se encontraron títulos elevados de anticuerpos contra la clamidia en pacientes con EAC (Saikku et al, 1988), y se especuló que este microorganismo causa aterosclerosis. Sin embargo, la infección por *Chlamydia Pneumoniae* (*C. Pneumoniae*) no causa aterosclerosis en animales, aunque puede estimular la progresión de la enfermedad y la activación de la placa (Hu et al, 1999) (Caligiuri et al, 2001). Lo cual podría deberse a una acción directa en las placas o a la señalización remota por mediadores inflamatorios (Kalayoglu et al, 2002). Mimetismo molecular entre los antígenos de *C. Pneumoniae* y las moléculas humanas pueden contribuir a la activación de la inflamación. Sin embargo, varios ensayos recientes

de prevención secundaria, no lograron prevenir los síndromes coronarios agudos mediante la administración de antibióticos dirigidos contra *C. Pneumoniae*, sugiriendo que los mismos no son una causa predominante de estos síndromes (O Connor et al, 2003) (Cercek et al, 2003) (Grayston et al, 2005) (Cannon et al, 2005). Los virus de la familia del herpes también pueden contribuir a la EAC (Hemmat et al, 2016). El Citomegalovirus que se encuentra en las lesiones, puede modular la actividad de las células inmunes y vasculares, y aumenta la aterosclerosis experimental (Streblow et al, 1999) (Gredmark et al, 2004) (Hsich et al, 2001). Los datos clínicos implican un papel importante para el Citomegalovirus en la arteriosclerosis relacionada con el trasplante que causa el rechazo del injerto (Soderberg-Naucler y Emery, 2001) (Wang et al, 2017). Se necesitarán más estudios para determinar si el virus está involucrado en formas más comunes de EAC. Dado que varios tipos de patógenos pueden contribuir a la EAC, es poco probable que un solo microbio cause aterosclerosis. En cambio, la carga total de infección en varios sitios puede afectar la progresión de la aterosclerosis y provocar manifestaciones clínicas (Zhu et al, 2000). Finalmente, la asociación del microbioma intestinal con la posibilidad de desarrollar aterosclerosis y estar asociada a eventos cardiovasculares, sea uno de los hallazgos más relevantes, a ser dilucidados aun, de la última década en relación a infección y su rol en la EAC (Ahmat et al, 2019) (Yamashita, 2017).

Ruptura de la placa aterosclerótica, como mecanismo de EAC

Los macrófagos activados, células T y mastocitos en sitios de ruptura de placa producen varios tipos de moléculas (citoquinas inflamatorias, proteasas, factores de coagulación, radicales libres y moléculas vasoactivas) que pueden desestabilizar las lesiones (Moreno et al, 1994). Inhiben la formación de capas fibrosas estables, atacan el colágeno en la tapa e inician la formación de trombos (Hansson et al, 1989) (Amento et al, 1991) (Saren et al, 1996). Todas estas reacciones pueden inducir la activación y la ruptura de la placa, la trombosis y la isquemia. Se han implicado dos tipos de proteasas como actores clave en la activación de la placa: las Metaloproteinasas de matriz (MMP) y las cisteína proteasas (Jones y Sane, 2003) (Liu et al, 2004). Varios miembros de estas familias de enzimas se encuentran en la placa y puede degradar su matriz. La actividad de MMP se controla a

varios niveles: las citocinas inflamatorias inducen la expresión de genes MMP, la Plasmina activa proformas de estas enzimas y las proteínas inhibitoras (Inhibidor Tisular de Metaloproteinasas) suprimen su acción. Del mismo modo, ciertas citocinas inducen las cisteínas proteasas y las controlan los inhibidores denominados "Cistatinas" (Jones y Sanes, 2003). Varias de estas moléculas juegan papeles decisivos en la formación de aneurismas, como lo demuestran los experimentos en ratones dirigidos a genes. Sin embargo, los estudios mecanicistas en modelos de aterosclerosis han mostrado resultados complejos, con ciertas MMP que reducen en lugar de aumentar el tamaño de las lesiones. Al mismo tiempo, estas enzimas afectan claramente la composición de la placa. Por lo tanto, pueden representar objetivos terapéuticos futuros.

Indicadores sistémicos de inflamación

El proceso inflamatorio en la arteria aterosclerótica puede conducir a un aumento de los niveles sanguíneos de citocinas inflamatorias y otros reactivos de fase aguda y en fibrosis miocárdica (Marques et al, 2018). Los niveles de proteína C reactiva e interleucina-6 están elevados en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio, y estos niveles predicen un peor pronóstico (Liuzzo et al, 1994) (Biasucci et al, 1994) (Lindahi et al, 2000). Los niveles de otros marcadores inflamatorios también están elevados en estos pacientes, incluidos el fibrinógeno, la interleucina-7, la interleucina-8, el ligando CD40 soluble y la Proteína Pentraxina 3 relacionada con la proteína C reactiva (Wihelmsen et al, 1994) (Aukrust et al, 1999) (Peri et al, 2000), ésta última, además está elevada en pacientes con angina inestable, una condición que probablemente depende de la trombosis coronaria de las placas ateroscleróticas, pero no en aquellos con angina variante causada por vasoespasmo (Liuzzo et al, 1996). Por lo tanto, los niveles elevados de proteína C reactiva en pacientes con síndromes coronarios agudos probablemente reflejan inflamación en la arteria coronaria en lugar de en el miocardio isquémico. Las células T activadas también están presentes y los subgrupos de células T inflamatorias aumentan en la sangre de los pacientes con síndromes coronarios agudos (Caligiuri et al, 2000) (Liuzzo et al, 2000).

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la activación inmunitaria inflamatoria en las arterias coronarias inicia síndromes coronarios agudos, con niveles circulantes de

marcadores inflamatorios que reflejan el curso clínico de la afección.

Marcadores inflamatorios y riesgo de EAC

Aunque el grado de inflamación aumenta en las placas activadas de pacientes con síndromes coronarios agudos, la inflamación latente caracteriza las placas silenciosas. Dichas lesiones también pueden liberar mediadores inflamatorios en la circulación sistémica. Un nivel moderadamente elevado de proteína C reactiva por Radioinmunoensayo (RIA) es un factor de riesgo independiente para EAC en una población sana (Ridker et al, 2000) (Danesh et al, 2004). Si esta prueba debe usarse para detectar personas asintomáticas es un tema de debate (Engström et al, 2004). Otras mediciones de los llamados reactantes de fase aguda, que incluyen la velocidad de sedimentación globular (VSG) y los niveles de fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas, también proporcionan información sobre el riesgo inflamatorio de EAC (Blake y Ricker, 2002), al igual que los niveles de moléculas de adhesión solubles circulantes, como la molécula de adhesión intercelular soluble 1, VCAM-1 soluble, y P-Selectina soluble, que se desprenden de las células activadas. El hecho de que varios marcadores inflamatorios diferentes, con diferentes actividades biológicas, contribuyan al riesgo estadístico de EAC hace que sea poco probable que la proteína C reactiva o cualquiera de los otros marcadores realmente cause la enfermedad. En cambio, todos reflejan el proceso inflamatorio local en la arteria y, tal vez, en otros tejidos (por ejemplo, tejido adiposo). Se necesita más investigación para aclarar el papel de estas moléculas como marcadores de riesgo y como contribuyentes a la progresión de la enfermedad.

Factores de riesgo cardiovasculares asociados a aterosclerosis (Libby et al, 2019)

Lípidos

Cuando comenzaron los estudios epidemiológicos en este campo, hubo alguna evidencia previa que sugirió una relación entre colesterol total y aterosclerosis basada en estudios de animales y observaciones clínicas. Esta asociación fue confirmada por estudios epidemiológicos que muestran una fuerte relación entre el colesterol total en el suero y el riesgo cardiovascular (The Pooling Project Research Group, 1978) (Stamier et al, 1986)

(Keys et al, 1984) (Anderson et al, 1987) y que los cambios en los niveles de colesterol debido a la migración (Toor et al, 1960) (Kagan et al, 1974) o intervenciones (Lipids Research Clinics Program, 1984) estaban asociados con cambios en la tasa de incidencia de ECV. Debido a estos estudios, clínicos y epidemiólogos estuvieron de acuerdo que el colesterol total en plasma era un marcador útil para predecir ECV. Estos hallazgos fueron confirmados cuando el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), la principal lipoproteína que transporta colesterol en la sangre, estaba también directamente asociada con ECV (Gofman et al, 1966) (Kannel et al, 1979). Además, el nivel de LDL-C en la adulto joven predice ECV en el futuro (Klag et al, 1993) (Stamier et al, 2000), apoyando la idea que la relación entre LDL-C y el desarrollo de ECV debe verse como un proceso continuo comenzando temprano en la vida. Las pautas actuales identifican LDL-C como el objetivo principal la terapia del colesterol elevado (NCEP III, 2002). La eficacia de las terapias farmacológicas reductoras de LDL-C para reducir la tasa de EAC y la mortalidad se ha demostrado en varios ensayos clínicos (Gundy et al, 2004). Con respecto a LDL-C y considerando los datos de estudios observacionales y experimentales, se ha estimado que los beneficios de reducir el nivel de colesterol sérico para reducir el riesgo de EAC está relacionado con la edad. Un 10% de reducción en el colesterol sérico produce una caída en riesgo de EAC del 50% a los 40 años, 40% a los 50 años, 30% a los 60 años y un 20% a los 70 años (Law et al, 1994).

Mientras tanto, otros estudios comenzaron a destacar el hecho de que las personas con altos niveles de Colesterol HDL (HDL-C) eran menos propensas a presentar EAC que las personas con bajo niveles de HDL-C (Gofman et al, 1966). Fue solo después de la publicación de resultados del Estudio Cooperativo de Lipoproteínas (Barr et al, 1951) y el Framingham Heart Study (Castelli et al, 1977) que el HDL-C fue aceptado como un importante factor relacionado con la aterosclerosis. En consecuencia, la elevación de los niveles de colesterol HDL-C se han aceptado como una estrategia terapéutica para disminuir la tasa de incidencia de EAC. Aunque varios medicamentos (Fibratos, Niacina, y Torcetrapib), han demostrado ser efectivo para aumentar HDL-C (Gordon et al, 1977) (Gordon et al, 1989), solo los fibratos reducen el riesgo de eventos coronarios mayores; Torcetrapib, de hecho ha demostrado aumentar la presión arterial y el riesgo de mortalidad y morbilidad a través de un mecanismo desconocido (Birjmohun et al, 2005). Se estima que

un aumento de 1 mg/dL en el nivel de HDL está asociado con una disminución del riesgo coronario del 2% en hombres y 3% en mujeres (Gordon et al, 1989).

El papel de los triglicéridos como factor de riesgo independiente para EAC siempre ha sido controvertido y, aunque alguna evidencia consistente ha sido presentada, hay algunas dudas sobre la naturaleza independiente de esta relación (Sarwar et al, 2007).

Hipertensión arterial

En 1948 se pensó que la presión arterial alta era necesaria para forzar la sangre a través de las arterias rígidas de las personas mayores y que era un elemento normal del envejecimiento, por lo tanto, se consideró apropiado ignorar las elevaciones lábiles y sistólicas de la presión arterial (Smirk et al, 1959) y la hipertensión sistólica aislada fue rara vez considerada seriamente (Koch-Weser, 1973). Los investigadores de Framingham disiparon estos mitos e informaron que la presión arterial estaba directamente asociada con el riesgo cardiovascular, independientemente de cuán lábil era (Kannel et al, 1980 a). Además, se informó que la hipertensión sistólica aislada también era un poderoso predictor de enfermedad cardiovascular (Kannel et al, 1980 b). Más importante aún, Framingham y otros estudios epidemiológicos demostraron que la presión arterial sistólica y diastólica tiene una asociación continua, independiente, gradual y positiva con los resultados cardiovasculares (Stamier et al, 1993) (Kannel, 1996) (Van den Hoogen et al, 2000) (O'Donnell et al, 1997). Para las personas de 40 a 70 años, cada incremento de 20 mm Hg en la presión arterial sistólica o 10 mm Hg en la presión arterial diastólica duplica el riesgo de ECV en todo el rango de presión arterial de 115/75 a 185/115 mm Hg. En los ensayos clínicos, la terapia antihipertensiva se ha asociado con una reducción del 35% al 40% en la incidencia de accidente cerebrovascular; 20% a 25% en infarto de miocardio; y más del 50% en insuficiencia cardíaca (Neal et al, 2000).

Diabetes

La diabetes se asocia con un aumento de 2 a 3 veces en la probabilidad de desarrollar ECV (Fox et al, 2004), este aumento es mayor en mujeres que en hombres (Goldschmid et al, 1994). La intolerancia a la glucosa también se asocia con un aumento de 1,5 veces en el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (Kannel y MaGee, 1979). Además, la diabetes también se asocia con una mayor probabilidad de presentar hipertrigliceridemia,

HDL-C bajo, presión arterial alta y obesidad, que generalmente preceden aparición de diabetes (Wilson et al, 1981). Se ha sugerido que la resistencia a la insulina es un mecanismo común para estos factores de riesgo (Reaven, 1988), cuya asociación se conoce como síndrome metabólico (Grundy et al, 2005), pero aún existen algunas dudas sobre el mecanismo común y el valor agregado de este diagnóstico en lugar del diagnóstico individual de cada componente (Kahn et al, 2005).

Tabaquismo

Antes de Framingham, fumar no se aceptaba como una causa genuina de enfermedad cardíaca. El Estudio Framingham junto con el Estudio del Centro de Salud Cardiovascular de Albany demostró que los fumadores tenían un mayor riesgo de infarto de miocardio o muerte súbita. Además, el riesgo estaba relacionado con la cantidad de cigarrillos que fumaban por día, y los exfumadores tenían morbilidad y mortalidad similares a las CHD que aquellos que nunca fumaron (Doyle et al, 1962). Estos resultados fueron confirmados por otros estudios epidemiológicos (Lakier, 1992) (Rosenberg et al, 1985) (Rosenberg et al, 1990), colocando el tabaquismo como una alta prioridad como factor de riesgo cardiovascular independiente y modificable.

Obesidad

La obesidad es un trastorno metabólico crónico asociado con numerosas comorbilidades como EAC (Hubert et al, 1983), ECV (Wilson et al, 2002), diabetes tipo 2 (Eckel et al, 2006), hipertensión (Stamier et al, 1978), ciertos tipos de cáncer y apnea del sueño. La obesidad también es un factor de riesgo independiente para la mortalidad por todas las causas (Engeland et al, 2003) (Jee et al, 2006), asociación identificada por Framingham hace 40 años (Kannel et al, 1967). Además de las alteraciones en el perfil metabólico, se producen diversas adaptaciones en la estructura y de la función cardíaca a medida que se acumula el exceso de tejido adiposo (Poirier et al, 2006). Similar a los datos observados con LDL-C y respaldando la idea de que la progresión de la aterosclerosis debe verse como un proceso continuo que comienza temprano en la vida, un estudio de Baker et al informó que un IMC más alto durante la infancia se asocia con un mayor riesgo de CHD en la edad adulta. Esta asociación parece ser más fuerte en niños que en niñas y aumenta con la edad del niño en ambos sexos (Baker et al, 2007). La prevención y el control del sobrepeso y la obesidad en

adultos y niños se ha convertido en un elemento clave para la prevención de enfermedades cardiovasculares (Salas-Salvado et al, 2007) (Lama More et al, 2006) (U.S. Preventive Service Task Force, 2003).

Inactividad física

Varios estudios epidemiológicos han confirmado una asociación entre la inactividad física y la EAC (Morris et al, 1953). El riesgo relativo de muerte por EAC para personas sedentarias en comparación con individuos activos es 1,9 (intervalo de confianza del 95% 1,6- 2,2) (Berlin y Colditz, 1990). Un estudio de Mora et al concluyó que las diferencias en los factores de riesgo conocidos explican una gran proporción (59%) de la asociación inversa entre la actividad física y la EAC. Los biomarcadores inflamatorios / hemostáticos hicieron la mayor contribución a un menor riesgo (32,6%), seguidos de la presión arterial (27,1%), el índice de masa corporal (10,1%) y la hemoglobina A1c / diabetes (8,9%) (Mora et al, 2007). La recomendación del ejercicio físico se ha convertido en un elemento importante de las políticas preventivas en adultos (Haskell et al, 2007), ancianos (Nelson et al, 2007), y niños (Pate et al, 2006).

Score de Framingham, como predictor de riesgo de ECV

Las enfermedades crónicas como las EAC son el resultado de interacciones complejas entre factores genéticos y ambientales durante períodos prolongados de tiempo. Una de las contribuciones de los investigadores de Framingham fue desarrollar nuevos métodos estadísticos multivariados para analizar el desarrollo de enfermedades complejas (Manton et al, 1979). Estos métodos nos permiten estimar el riesgo individual de acuerdo con el nivel de exposición a diferentes factores de riesgo incluidos en una función matemática. La estimación del riesgo de la EAC es un campo dinámico y los investigadores de Framingham han propuesto y desarrollado diversas funciones (Wilson et al, 1987) (Anderson et al, 1991). La función más reciente se publicó en 1998 y desarrolla un modelo simplificado de predicción coronaria, utilizando la presión arterial, el colesterol total y el LDL-C (Wilson et al, 1998). Una de las preocupaciones relacionadas con el uso de la función de riesgo de Framingham ha sido su generalización a otras comunidades, ya que se basa en la experiencia del Estudio de Framingham, una muestra comunitaria de sujetos caucásicos

extraídos de un suburbio al oeste de Boston. Sin embargo, se ha demostrado una precisión razonable en la predicción de EAC en varias poblaciones de los Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda, y aunque sobreestima el riesgo absoluto en las poblaciones de China y Europa (Eichler et al, 2007), después de la re calibración por las diferentes prevalencias de factores de riesgo y las tasas subyacentes de los eventos de EAC, se pueden aplicar en diferentes poblaciones. La precisión de una función de riesgo se refleja tanto en la capacidad de distinguir a los individuos que desarrollarán o no la enfermedad (discriminación), como en la estrecha coincidencia de las predicciones, y probabilidades observadas (calibración). La discriminación es la capacidad de un modelo de predicción para separar a aquellos que experimentan un evento EAC de aquellos que no lo hacen. Como se muestra en el ejemplo (Figura Nº 1), se cuantifica calculando el estadístico C, análogo al área bajo una curva de características operativas del receptor (ROC); este valor es una estimación de la probabilidad de que un modelo asigne un mayor riesgo a quienes desarrollan EAC dentro de un período de seguimiento de 5 años que a quienes no lo hacen (d Agostino et al, 2001).

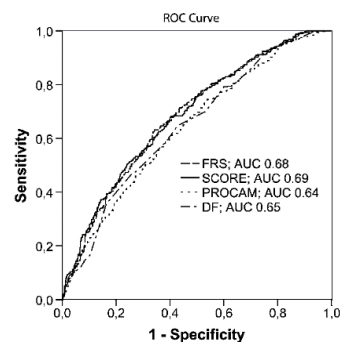


Figura Nº 1: Comparación de curva ROC para diferentes Scores de riesgo cardiovascular

La calibración mide qué tan de cerca las probabilidades predichas de EAC concuerdan con los resultados reales. La calibración se evalúa utilizando una medida que resume cuán estrechamente coinciden los riesgos predichos y observados dentro de cada decil de riesgo predicho (estadística de Hosmer-Lemeshow) (Figura Nº 2).

Table 5. Summary of Discrimination and Calibration Evaluations*

	Men							Women							
	FHS		ARIC		PHS	HHP	PR	SHS	CHS	FHS		ARIC		SHS	CHS
	White	White	Black	White	Japanese American	Hispanic	Native American	White	White	White	Black	Native American	White		
	White	White	Black	White	Japanese American	Hispanic	Native American	White	White	White	Black	Native American	White		
Discrimination: c statistic†															
FHS	0.79	0.75	0.67	0.63	0.72	0.69	0.69	0.63	0.83	0.83	0.79	0.75	0.66		
Best Cox	0.79	0.76	0.70	0.64	0.74	0.72	0.77	0.69	0.83	0.84	0.85	0.86	0.68		
Calibration: χ^2 statistic‡															
Unadjusted		13.8	6.2		66.0	142.0	10.6	13.2	3.7	5.3	5.0	22.7	10.4		
Adjusted	12.0	10.0	8.2	9.8	...		
Best Cox	3.3	5.4	7.2	NA§	2.6	7.2	2.7	6.8	3.7	5.2	3.4	3.5	6.8		

*NA indicates not applicable; ellipses (...), that there is no need for adjustment when unadjusted values are 20 or less. For expansion of other terms, see Table 2 footnote.
 †FHS c statistic indicates discrimination achieved by applying Framingham function to the other study's data; Best Cox c statistic indicates discrimination achieved by applying the Cox model developed on the other study's data.
 ‡Unadjusted χ^2 statistic indicates calibration achieved by applying the Framingham function to the other study's data (using the Framingham means on the risk factors and the Framingham coronary heart disease [CHD] incidence); adjusted χ^2 statistic indicates calibration achieved by applying the Framingham function to the other study's data with the other study's means on the risk factors and the other study's CHD incidence; Best Cox χ^2 statistic indicates calibration achieved by applying the other study's Cox regression model (using the other study's means on the risk factors and the other study's CHD incidence).
 §PHS is a nested case-control study with 1-to-4 matching of cases to controls and is thus not appropriate for calibration evaluation.

Figura Nº 2: Resumen de discriminación y calibración de Score de Framingham

Como se mencionó anteriormente, cuando la función de riesgo se usa en poblaciones con una probabilidad de enfermedad o una prevalencia de factores de riesgo que es muy diferente de la población en la que se desarrolló la función de riesgo, la función debe recalibrarse para mantener su precisión. En este punto, es importante tener en cuenta que aunque la incidencia de EAC varía entre las poblaciones, el riesgo relativo asociado con el nivel de exposición a los diversos factores de riesgo es homogéneo entre las poblaciones (Van den Hoogen et al, 2000) (Verschuren et al, 1995). La selección de los factores de riesgo que se incluirán en una ecuación de predicción de riesgos suele ser controvertida e implica la disponibilidad de métodos para medir los factores de riesgo, los costos de esas mediciones y las consideraciones generales de parsimonia y la precisión de la ecuación. Sin embargo, una vez que se valida la ecuación de predicción de riesgo, la pregunta clave es en qué medida la adición de un nuevo factor de riesgo mejora la predicción. El cambio en la estadística C, como una medida de la capacidad de discriminación, proporciona una indicación de esa mejora. Aunque se ha demostrado que varios factores de riesgo nuevos se asocian con EAC, no han logrado mejorar significativamente la capacidad discriminadora de la función de riesgo clásica de Framingham, incluso con una magnitud de asociación (medida como odd ratio o cociente de riesgos) mayor que 3 (Lloyd-Jones, 2006) (Wang et al, 2006). La razón de esta falla puede explicarse por la superposición en las distribuciones del factor de riesgo entre los individuos con la enfermedad y los individuos sanos, lo que limita cualquier mejora en la sensibilidad y especificidad de la función de riesgo predictivo

(Ware, 2006). Dificultades similares en el mejoramiento de la capacidad discriminatoria de las funciones de riesgo se evidenciaron cuando se utilizan técnicas de imagen, como el grosor íntimo-media de la carótida (IMT) o el calcio coronario (Sc. Calcio) (Vliegenthart et al, 2005) (Lorenz et al, 2007), pero no con el Área de Placa Total Carotídea (TPA) según datos publicados por nuestro grupo de investigación (Perez et al, 2016).

Guías clínicas actuales para el manejo de prevención de ECV

Las recomendaciones actuales destinadas a la prevención de ECV (Arnett et al, 2019) (Piepoli et al, 2016) (Lim et al, 2011), tanto a nivel primario o secundario, están principalmente enfocadas en el diagnóstico y tratamiento de factores de riesgo cardiovasculares (FRC), tales como Hipertensión arterial, Hipercolesterolemia, Diabetes mellitus, Hábito tabáquico y Obesidad. Estas estrategias terapéuticas estas basadas fundamentalmente en cohortes poblacionales, siendo el estudio de Framingham el principal de éstos, y de resultados de ensayos clínicos de patologías individuales, demostrando disminución de eventos cardiovasculares y muertes con objetivos determinados.

Al momento actual, el estudio multicéntrico que mejor evaluó esta estrategia terapéutica, fue el STENO 2 (Gaede et al, 2008), en diabéticos, y sólo disminuyó la posibilidad de ECV, a los 13 años, en un 53%. Este estudio no tuvo ningún subrogado cardiovascular de aterosclerosis en su evaluación final o intermedia, y se basó únicamente en objetivos terapéuticos actuales, basados puramente en factores de riesgo cardiovasculares tradicionales.

En la valoración inicial del riesgo CV en población sin eventos, llamada prevención primaria, la mayoría de las guías internacionales sugiere la determinación de scores clínicos, basados en la presencia o ausencia de FRC y del nivel de control de los mismos (Cooney et al, 2009), aun sabiendo que presentan limitaciones importantes, como la falta de ajuste de diferentes poblaciones, y la baja sensibilidad diagnóstica de pacientes de alto riesgo CV, la cual no supera el 70%. Es por esta razón, que desde principios de los 90s se están buscando subrogados CV intermedios, como IMT, Scalcio o más recientemente TPA, los cuales tienen como objetivo central no solo discriminar mejor la población, sino, como en el caso de TPA

mejorar el pronóstico de la población intervenida.

Estrategias para re categorizar riesgo poblacional

En la actualidad se disponen al menos de cuatro estrategias diagnósticas para identificar aterosclerosis subclínica. Siendo estas, la determinación por Ecografía bidimensional de IMT y TPA, una por Ecografía Tridimensional que determina Volumen de Placa, y una tomográfica, el Sc. Calcio.

La determinación del IMT (Pignoli et al, 1986), es una técnica ecográfica carotídea, de más de 25 años de aplicación desde su descripción, muy controvertida en el uso como subrogado de aterosclerosis, fundamentalmente por la falta de homogeneidad en los criterios diagnósticos, procedimientos de la técnica y por un reciente meta análisis que la asociaba más con Hipertensión Arterial que con Aterosclerosis. Su asociación con FRC es menor del 17% (O Leary et al, 1996). Aun así, está asociada positivamente a la posibilidad de presentar eventos cardiovasculares y muertes cardiovasculares.

El Score de Calcio (Greenland et al, 2004), es una técnica tomográfica, muy asociada a FRC y aterosclerosis, pero que tiene la desventaja de necesitar radiación (Baron et al, 2016), y que por su técnica, detecta enfermedad aterosclerótica avanzada (calcificada) (Greenland et al, 2018). No pudiéndose realizar seguimiento de la carga en el tiempo, lo que limita su aplicación en el seguimiento evolutivo en la carga de aterosclerosis.

La determinación tridimensional de placa carotídea (Volumen), tiene una excelente correlación con TPA, permite estudiar una menor cantidad de personas si se pretende investigar nuevas drogas o estrategias preventivas, pero su técnica requiere aún mucha destreza e intervención humana, lo que disminuye su reproducibilidad (Ainsworth et al, 2005) (Landry et al, 2004) (Egger et al, 2007).

La determinación de TPA, a través de Ecografía Doppler de alta definición de vasos del cuello, es la sumatoria del área de todas las placas carotídeas (definidas individualmente como aquellas con grosor de capa íntima mayor de 1 mm), en modo bidimensional, en ambas arterias Carótidas (Spence et al, 2010). Intrínsecamente, tiene una variabilidad intra e interobservador aceptable (menor del 20%), específicamente una correlación intraobservador del 94% para mediciones repetidas, e interobservador del 85%.

Presenta una correlación con los factores de riesgo cardiovasculares del 50% y ha demostrado en estudios cohortes prospectivos, ser un buen predictor de ECV en prevención primaria (estudio TROMSØ) (Johnsen et al, 2007) y en prevención secundaria (SPARC, London, Canadá) (Spence et al, 2002). Técnicamente, permite observar variaciones clínicamente significativas en la evolución de las placas ateroscleróticas en un paciente individual en periodos tan cortos como 3 meses.

Estudios previos, retrospectivos, realizados por nuestro grupo de trabajo y otros investigadores han demostrado que existen 3 tipos de comportamiento en la placa de aterosclerosis luego de instaurar el tratamiento médico efectivo. Ellas se pueden clasificar de la siguiente manera: las que se reducen (más de 5 mm² menor), las estables (entre \pm 5 mm²) y las que progresan (más de 5 mm²) (Barnett et al, 1997) (Lees et al, 2007) (Armando et al, 2012). Aquellos pacientes cuyas placas regresan o permanecen estables, presentan una disminución de su riesgo cardiovascular, como es de esperar (Romanens et al, 2010), mientras que, aquellos que progresan aumentan este en forma muy significativa: muchos de estos mostrando control de todos los factores de riesgo cardiovasculares.

Esta última observación, fue evaluada por Sachdeva y colaboradores en el año 2009 sobre 135.906 admisiones de pacientes con Eventos Coronarios Agudos, donde se observó que una gran proporción (77%) de pacientes tuvieron Colesterol LDL normal a la admisión, 45% un Colesterol HDL ideal, y un 61,8% de Triglicéridos normal (Sachdeva et al, 2009).

Lo que sugiere que, o las pautas actuales de tratamiento no son suficientes, otros factores de riesgo están influyendo en la progresión de la placa de aterosclerosis, o que se necesitan otros indicadores, intermedios entre el FRC y el evento, para lograr una mayor efectividad terapéutica.

HIPÓTESIS

Basado en los argumentos antes referidos, nuestra hipótesis está enfocada en demostrar que el control de factores de riesgo cardiovascular según las guías clínicas actuales, no son suficientes per se para disminuir la carga de aterosclerosis basada en TPA y, en consecuencia, sea la causa de la limitada disminución en los eventos cardiovasculares observados con la terapéutica actual.

OBJETIVOS

1. Evaluar en pacientes con alto riesgo cardiovascular la progresión de área de aterosclerosis carotídea con factores de riesgo clásicos controlados.
2. Evaluar la incidencia de progresión en pacientes diabéticos controlados (Hemoglobina Glicosilada A1c (HbA1c) < 7.0%).
3. Evaluar los niveles de marcadores biológicos de alto riesgo cardiovascular en la población con progresión.

D. MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo longitudinal de 302 pacientes del programa Quality Life que ingresaron para determinación de TPA carotídea desde 2014 hasta 2018 en Blossom DMO (Organización privada de Gestión de Enfermedades Crónicas (Disease Management Organization)) de la Ciudad de Córdoba (tabla N° 1). La duración máxima de seguimiento fue de 2 años, hasta que se completaron todas las visitas programadas. La cantidad de pacientes de la cohorte estuvo basada en cálculo de pacientes vistos por año en la Institución, probabilidad de negativa de participación y pérdida en seguimiento. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética Institucional Independiente de la Universidad Nacional de Córdoba y de la Fundación Rusculleda.

	Población total
n	302
Edad en años (media ±DE)	71,5 ± 9,6
Masculino	52%
Hipertensos	77%
Dislipémicos	40%
Diabetes	31%
Fumadores actuales	15%
TA sistólica (media ±DE)	137,7 ± 18,0
TA diastólica (media ±DE)	77,3 ± 11,1
Colesterol Total (media ±DE)	168,2 ± 40,1
HbA1c (media ±DE)	6,6 ± 1,5
TPA (mm²) (media ±DE)	123,5 ± 105,7
Score Framingham (%) (media ±DE)	37,1 ± 19,8
Riesgo Infarto Cardíaco Post Test (%) (media ±DE)	55,4 ± 20,9
Riesgo ACI Post test (%) (media ±DE)	25,5 ± 14,3

Tabla Nº 1: Características basales población total estudiada.

Determinación de Área de Placa Total Carotídea (TPA)

La determinación de TPA se realizó con un Ecógrafo Doppler de Alta Resolución (Mindray M5), y un transductor lineal entre 5 a 10 MHz. Fue realizado por un solo operador, el cual era ciego para todos los factores condicionantes (Antecedentes Personales Patológicos, y determinantes biológicos (Presión Arterial, nivel de Lípidos, Glucemia y HbA1c y TPA previa si correspondiera), a excepción del sexo del paciente. Como se definió originalmente, la determinación de TPA se realizó en ambas arterias carótidas, en el segmento comprometido entre la Mandíbula y base del cuello, definiendo placa todo engrosamiento de la íntima mayor de 1 mm (Barnett et al, 1997). El plano en que

se midió cada placa se realizó mediante escaneo de la mejor visualización en extensión. Luego la imagen fue congelada y ampliada, y la placa se midió trazando alrededor del perímetro el área bidimensional, mostrando el microprocesador el área de la sección transversal de la placa en mm². Este proceso se repitió con cada una de las placas encontradas, registrando cada una de las mismas en un dibujo de ambas arterias carótidas, y determinando por sumatorias de todas, el área total en mm².

Criterios de Inclusión

1. Sujetos adultos mayores de 40 años.
2. Haber firmado el Consentimiento Informado.
3. Pacientes normotensos o Hipertensos con un Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial (MAPA) o Monitoreo Domiciliario de Presión Arterial (MDPA) con criterio de tensión arterial controlada.
4. Diabéticos tipo II con al menos 2 controles de HbA1c < 7% separados de >3 meses.
5. Colesterol LDL plasmático <130 mg/dl en al menos 2 controles separados de >3 meses.

Criterios de Exclusión

No se incluyeron aquellos pacientes que presentaron alguno de los siguientes criterios

1. Pacientes con Diabetes tipo I o tipo II no controlados (ver criterio de inclusión 4).
2. Pacientes con antecedentes de evento cardiovascular previo.
3. Pacientes con antecedentes de Neoplasia, Enfermedades renales, Endocrinológicas, Reumatológicas, Inmunológicas de cualquier tipo o trasplantados.
4. Paciente con antecedentes de abuso de drogas y/o alcohol.
5. Pacientes medicados con inmunosupresores.
6. Pacientes en edad reproductiva que tengan intención de quedar embarazadas en el periodo de investigación.

Período de Evaluación

Esta evaluación se realizó en tres visitas:

- Primera visita: luego de haber firmado consentimiento, siguiendo normas de Buenas Prácticas Clínicas, se evaluaron los criterios de inclusión y exclusión. Se le indicó al paciente volver en 1 semana con ayuno de más de 12 hrs.
- Segunda visita: obtención de muestra de sangre luego del ayuno de más de 12 hrs.
- Tercera visita: se confirmaron criterios de inclusión 3, 4 y 5. Este período no duró más de 1 mes y todos los procedimientos debieron cumplirse antes del ingreso a la siguiente etapa. Estos procedimientos fueron: Historia Clínica Completa (antecedentes heredofamiliares, antecedentes personales patológicos, alergias, medicación concomitante, examen físico completo y signos vitales) y resultados de laboratorio.

Periodo de Inclusión y Seguimiento

Aquellos pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión, fueron aceptados y evaluados para determinar TPA carotídea. Este período duró 1 año, y comprendió 1 visita con determinación de TPA carotídea y 3 visitas adicionales en donde se registraron los signos vitales, resultados de laboratorio, puntaje de Framingham utilizando el índice de masa corporal y cambios en la medicación concomitante. Si el área de TPA carotídeo en la segunda medición midió en relación al estudio anterior menos de 5 mm, se consideró **Regresión**; si mide más de 5 mm, se consideró **Progresión**; y si está entre ambas determinaciones se consideró **Estabilidad**

Periodo Final de evaluación

Finalizada la última visita del Periodo de Inclusión, los pacientes fueron evaluados para determinar área total de placa carotídea y posteriormente registrar los signos vitales, resultados de laboratorio, puntaje de Framingham utilizando el índice de masa corporal y cambios en la medicación concomitante.

- Para el seguimiento y control de la Presión Arterial se utilizaron las recomendaciones actuales de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (Guías

Sociedad Argentina Hipertensión Arterial, 2011).

- Para el seguimiento y control de la Diabetes Mellitus II se utilizaron las recomendaciones actuales de la Sociedad Argentina de Diabetes (Guías Sociedad Argentina Diabetes, 2010).
- Para el seguimiento y control de la hipercolesterolemia se utilizaron las recomendaciones actuales de la Sociedad Argentina de Medicina Interna (Grundy et al, 2004).
- Para la disminución o suspensión del tabaquismo se utilizaron las recomendaciones actuales de la Sociedad Argentina de Neumonología (Guía Nacional del Tratamiento de la Adicción al Tabaco, 2005).
- Para la regulación de la actividad física se utilizaron las recomendaciones actuales de la OMS 2010 (Guías WHO actividad física, 2010). El peso y altura se determinaron utilizando instrumentos previamente validados (Kim et al, 2010).

Se determinó durante la 2ª o 3ª visita y en el período de evaluación HbA1c, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, ácido úrico, ionograma, creatinina, GPT, orina completa, microalbuminuria y excreción urinaria de sodio. A un subgrupo de pacientes, seleccionados al azar (10% del total) se determinó homocisteína, PCR ultrasensible cuantitativa, Fibrinógeno.

Durante la primera visita del período de inclusión se determinó HbA1c, colesterol total, triglicéridos y HDL. El colesterol LDL se midió en esta visita.

Durante la visita del Período Final de evaluación se determinó: la HbA1c, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, ácido úrico, Ionograma, creatinina, GPT, Orina completa.

Aquellos pacientes que cumplieron con los objetivos durante el seguimiento fueron considerados para el análisis de los objetivos. Los datos fueron evaluados considerando cada paciente su propio control y la progresión del área de placa fue evaluada considerando los criterios establecidos por J David Spencer y col (Spence et al, 2010).

F. Análisis Estadístico.

Para todas las variables se realizaron análisis estadísticos descriptivos, paramétricos o

no paramétricos dependiendo del tipo de distribución de las variables estudiadas. Los análisis descriptivos incluyen las frecuencias absolutas, los porcentajes, las medias y la desviación estándar para las variables cuantitativas que siguieron una distribución normal y la mediana y el rango en las variables con distribución no normal.

Se utilizó t-test pareado o no pareado, según fue requerido por el tipo de análisis en la hipótesis a analizar. Todos los análisis fueron realizados con el paquete estadístico Sigma Plot versión 12.0. El nivel de significancia estadística aceptado para no aceptar las hipótesis nulas fue una $p < 0,05$.

Resultados

Objetivo 1: Evaluar en pacientes con alto riesgo cardiovascular la progresión de área de aterosclerosis carotídea con factores de riesgo clásicos controlados

Para este objetivo, valoramos 302 personas con primer y segundo estudio completo, permaneciendo para el análisis de este objetivo, 91 pacientes con todos los factores de riesgo controlados según criterios de ingreso al estudio. Las características basales de esta población se pueden ver en la tabla N° 2 y N° 3.

	Estudio 1	Estudio 2	P
n	91		
Diferencia entre día 1 vs 2 (media)	298		
Edad (años) (media ±DE)	71,5 ±9,7		
Masculino	54%		
Hipertensos	79%		
Dislipémicos	49%		
Diabetes	27%		
Fumadores actuales	15%		
ECV previo	21%		
TPA mm² (media ±DE)	140,6 ±119,8	146,8 ±141	NS
IMC	30,1	29,9	NS
Score Framingham Post test (%)	61,1	58,6	NS
Riesgo Infarto Cardiaco Post Test (%)	55,4	53,4	NS
Riesgo ACI Post test (%)	25,1	23,4	NS

Tabla N° 2: Características basales población estudiada

	Todos los pacientes controlados	Pacientes en Progresión
n	91	
Medicación para Lípidos (HMG CoA)	70%	54%
Medicación Bloqueo Renina Angiotensina Aldosterona (IECA, ARA2)	70%	61%
Medicación Antitrombótica (Aspirina dosis baja)	50%	54%

Tabla Nº 3: **Fármacos con acción anti aterosclerótica entre todos los pacientes y pacientes en progresión.**

En las figuras Nº 3, observamos la evolución del TPA luego del segundo estudio. En las Figuras Nº 4, 5 y 6 observamos los valores de los FRC estudios según evolución.

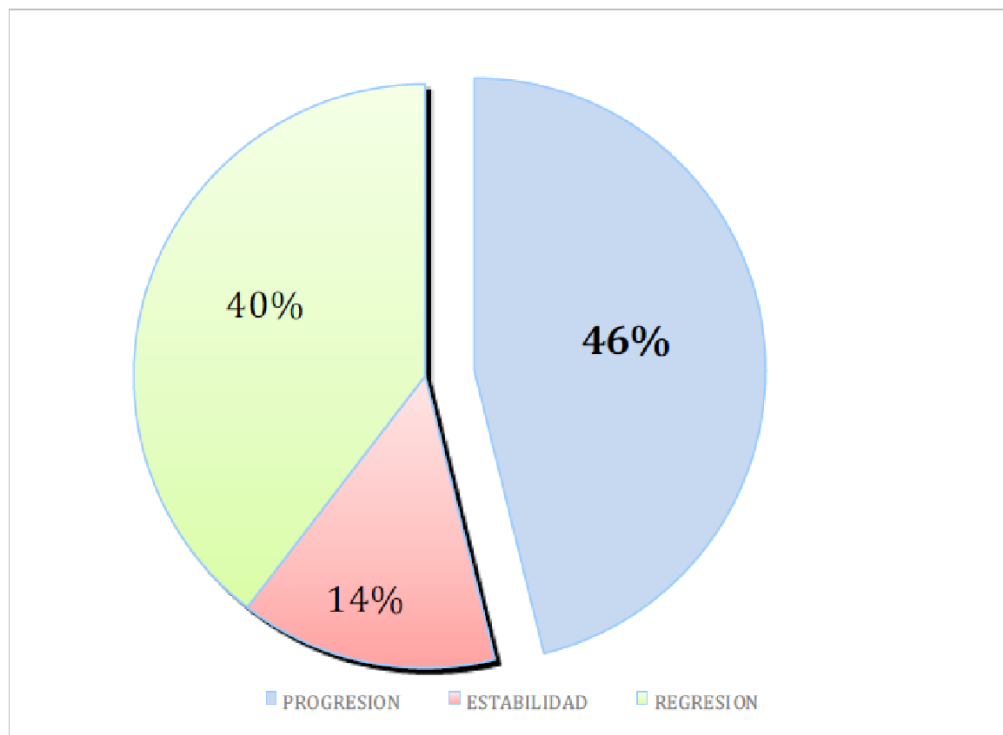


Figura Nº 3: **Distribución porcentual de pacientes según evolución.**

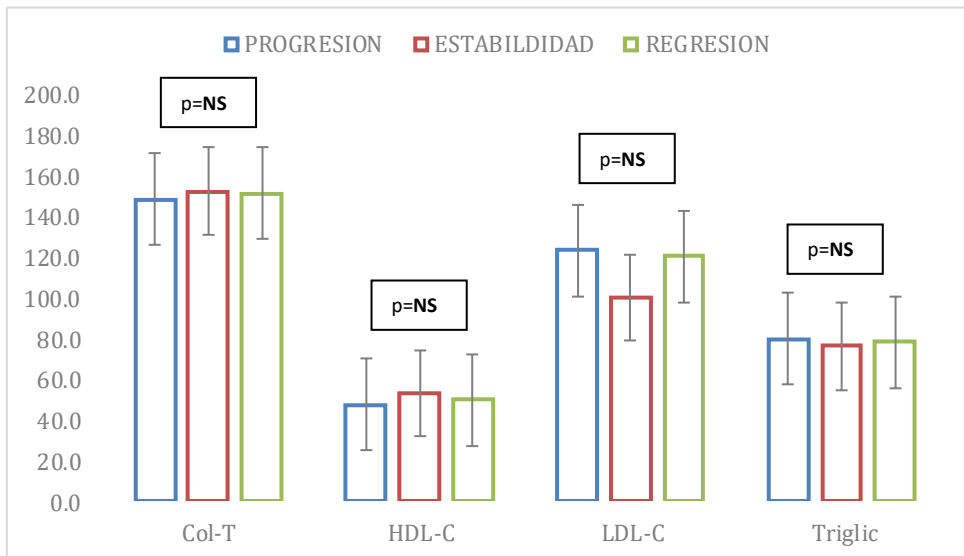


Figura N° 4: Comparación de niveles plasmáticos de lípidos según evolución.

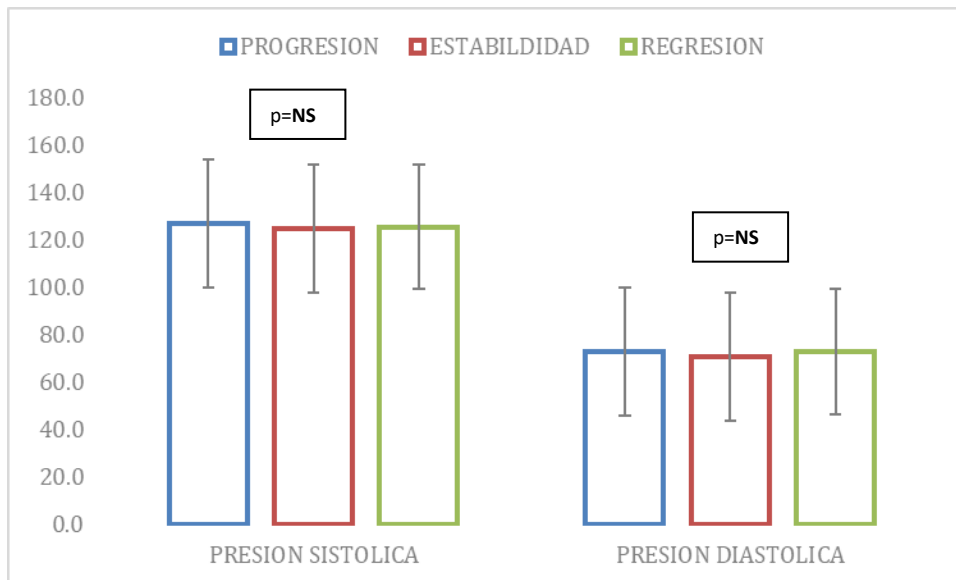


Figura N° 5: Comparación de niveles de Presión Sistólica y Diastólica según evolución.

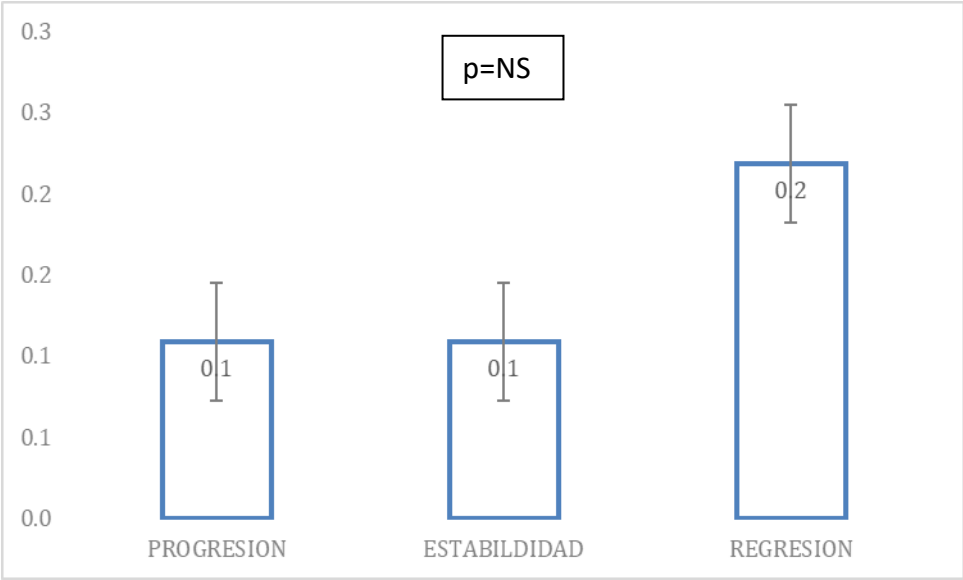


Figura N° 6: Comparación del Delta de cambio en el IMC según evolución.

Objetivo 2: Evaluar la incidencia de progresión en pacientes diabéticos controlados (HbA1c < 7.0%)

En el subgrupo de pacientes diabéticos con HbA1c por debajo de 7%, y el resto de los factores de riesgo controlados (presión arterial sistólica menor de 140 mmhg y diastólica menor a 90 mmhg, LDL colesterol menor de 100 mg/dl y Triglicéridos menor de 150 mg/dl, podemos observar que más del 48%, al seguimiento, presentan criterios de Progresión.

En la tabla Nº 4 se muestran las características de la población estudiada.

	Población con Diabetes
n	37
Edad (años) (media ±DE)	70,8 ±9
Masculino	48%
Hipertensos	79%
Dislipémicos	76%
Fumadores actuales	19%
ECV previo	24%
TPA mm² (media ±DE)	158,4 ±111,8
Score Framingham Post test (%)	74,9
Riesgo Infarto Cardiaco Post Test (%)	67,1
Riesgo ACI Post test (%)	35,5

Tabla Nº 4: Características basales población estudiada

En las figuras Nº 7, 8 y 9 se evidencian el porcentaje de diabéticos con progresión luego del segundo estudio con el resto de los factores de riesgo controlados, y los diferentes niveles de control del resto de FRC.

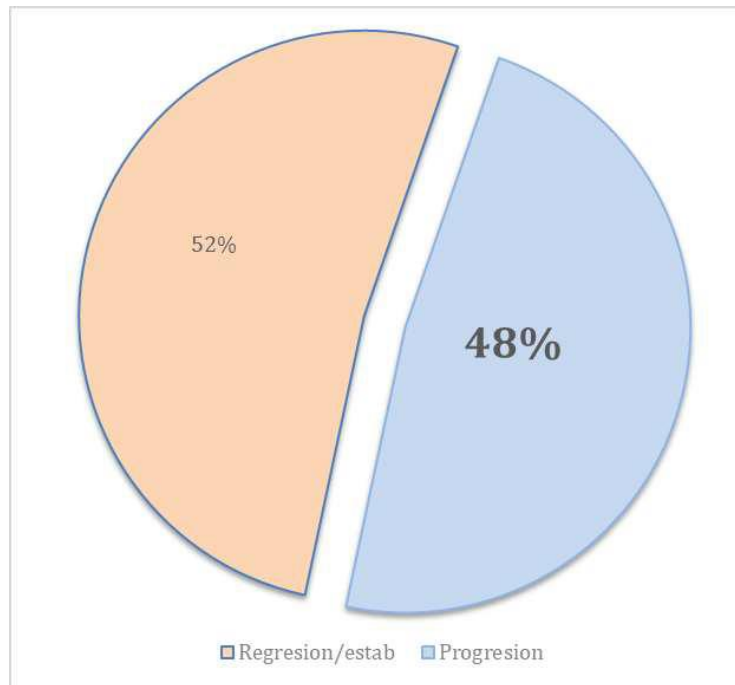


Figura Nº 7: Evolución de TPA al año de seguimiento en pacientes Diabéticos con HbA1c <7%.

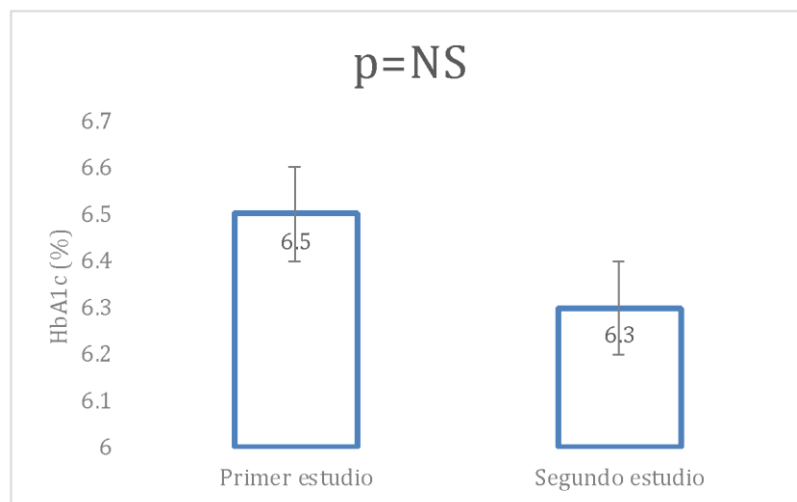


Figura Nº 8: Nivel de HbA1c en pacientes según número de estudio.

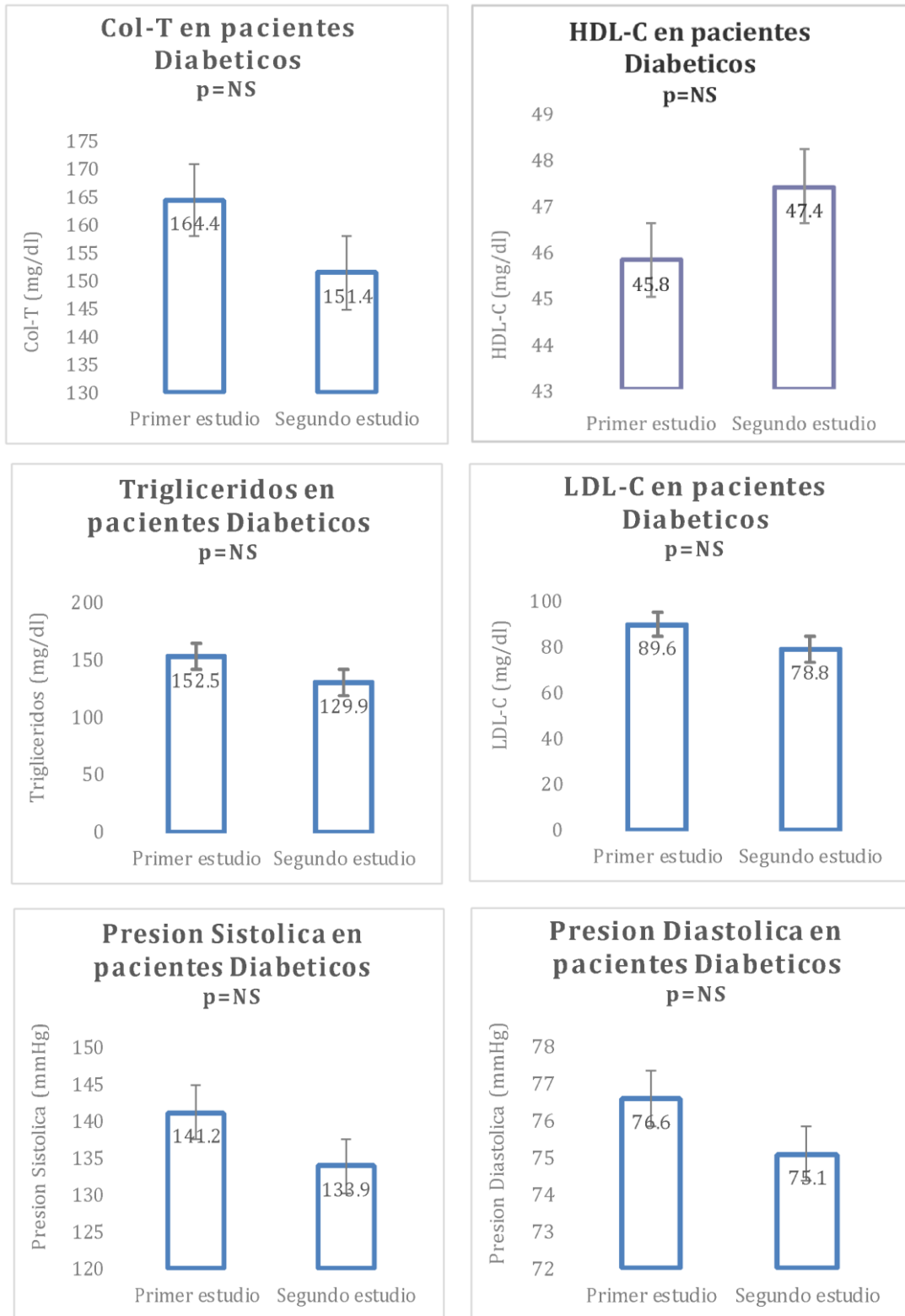


Figura N° 9: Determinación en marcadores lipídicos y Presión Arterial según número de estudio en pacientes diabéticos.

Objetivo 3: Evaluar los niveles de marcadores biológicos de alto riesgo cardiovascular en la población con progresión.

Debido a la complejidad de las determinaciones, dividimos la población en progresión en 2 etapas, determinando en la primera los niveles de Homocisteína, y en la segunda, Fibrinógeno, PCR cuantitativa ultrasensible (PCR-us) y Microalbuminuria (UACR).

Las características basales de la primera etapa se muestran en la tabla Nº 5 y la figura Nº 10 muestra los valores hallados en relación a Homocisteína. La Tabla Nº 6 y la Figura Nº 11 muestran los valores encontrados en relación a PCR ultrasensible cuantitativa, Fibrinógeno sérico y Microalbuminuria aislada. En la Tabla Nº 7 y Figura Nº 12 se muestran características basales y comparación de mismos marcadores en el subgrupo TPA >0< 80 mm².

	PROGRESIÓN	NO PROGRESIÓN	P
n	20	23	
Edad (años) (media ± DE)	71,3 ±7	77,4 ±6	0,003
Masculino (%)	55	57	
Hipertensos (%)	85	100	
Dislipémicos (%)	75	91	
Diabetes (%)	30	43	
Fumadores actuales (%)	5	9	
TPA (mm²)	150,3 ±141	130,6 ±67	NS
TA SISTÓLICA (mmHg) (media ±-DE)	123,1 ±11	126,5 ±14	NS
TA DIASTÓLICA (mmHg)(media ±DE)	69,9 ±10	71,2 ±8	NS
Col-T (mg/dl) (media ±DE)	158,9 ±50	149,6 ±42	NS
HDL-C (mg/dl) (media ±DE)	50,8 ±14	51,8 ±12	NS
LDL-C(mg/dl)(media ±DE)	85,8 ±44	74,5 ±35	NS
Triglicéridos (mg/dl)(media ±DE)	111,7 ±57	114,8 ±54	NS

Tabla Nº 5: Características basales población estudiada (Homocisteína) según evolución de TPA al seguimiento.

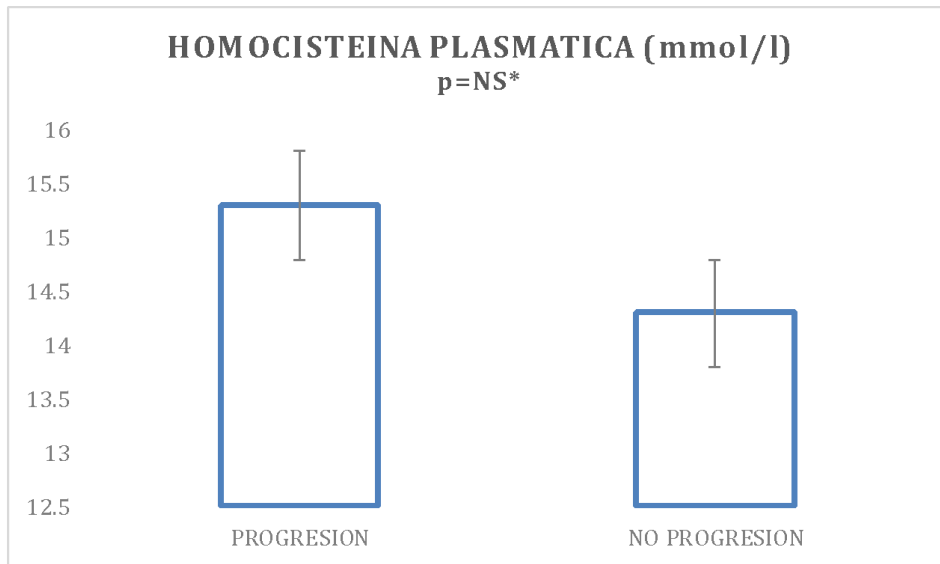


Figura Nº 10: **Determinación de niveles de Homocisteína en pacientes con progresión y regresión.**

	PROGRESIÓN	NO PROGRESIÓN (REGRES/ESTAB)	P
n	26	27	
Edad (años) (media ±DE)	70,0 ±8,5	72,6 ±6,5	NS
Masculino (%)	58	48	
Hipertensos (%)	88	89	
Dislipémicos (%)	85	96	
Diabetes (%)	42	48	
Fumadores actuales (%)	12	15	
ECV previo (%)	31	41	
TA SISTÓLICA (mmHg) (media ±DE)	122,8 ±10,2	130,0 ±11,4	NS
TA DIASTÓLICA (mmHg) (media ±DE)	69,0 ±8,6	69,7 ±8,3	NS
Col-T (mg/dl) (media ±DE)	154,1 ±27,8	157,3 ±31,2	NS
HDL-C (mg/dl) (media ±DE)	53,9 ±13,6	50,4 ±16,8	NS
LDL-C(mg/dl) (media ±DE)	75,3 ±28,3	74,6 ±30,6	NS
Triglicéridos (mg/dl) (media ±DE)	136,0 ±41,9	107,0 ±36,1	NS

Tabla N° 6: Características basales población estudiada (Fibrinógeno/ PCR Cuantitativa Ultrasensible (PCR-us)/Microalbuminuria (UACR)) según evolución de TPA al seguimiento.

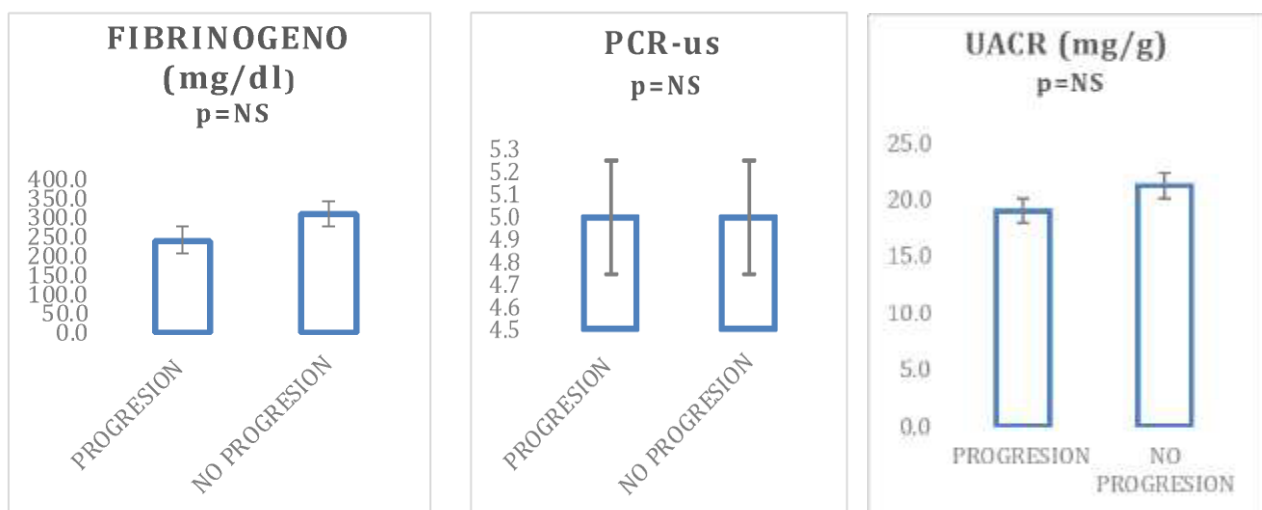


Figura N° 11: Niveles de Fibrinógeno/ PCR-us / UACR en pacientes con progresión y regresión.

	TPA >80	TPA <80	P
n	33	20	
Edad (años) (media ±DE)	73,0 ±7,8	68,5 ±6,6	0,03
Masculino (%)	58	45	
Hipertensos (%)	88	90	
Dislipémicos (%)	91	90	
Diabetes (%)	58	25	
Fumadores actuales (%)	15	10	
ECV previo (%)	39	30	
TA SISTÓLICA (mmHg) (media ±DE)	128,9 ±12,1	122,6 ±8,8	NS
TA DIASTÓLICA (mmHg) (media ±DE)	68,1 ±8,8	71,4 ±7,4	NS
Col-T (mg/dl) (media ±DE)	152,0 ±33,5	162,0 ±20,3	NS
HDL-C (mg/dl) (media ±DE)	49,2 ±14,8	56,9 ±15,2	NS
LDL-C(mg/dl) (media ±DE)	73,1 ±31,5	78,1 ±25,5	NS
Triglicéridos (mg/dl) (media ±DE)	158,6 ±64,4	138,0 ±48,9	NS

Tabla N° 7: Características basales población estudiada (Fibrinógeno/ PCR Cuantitativa Ultrasensible (PCR-us)/Microalbuminuria (UACR)) según población TPA> o <80 mm².

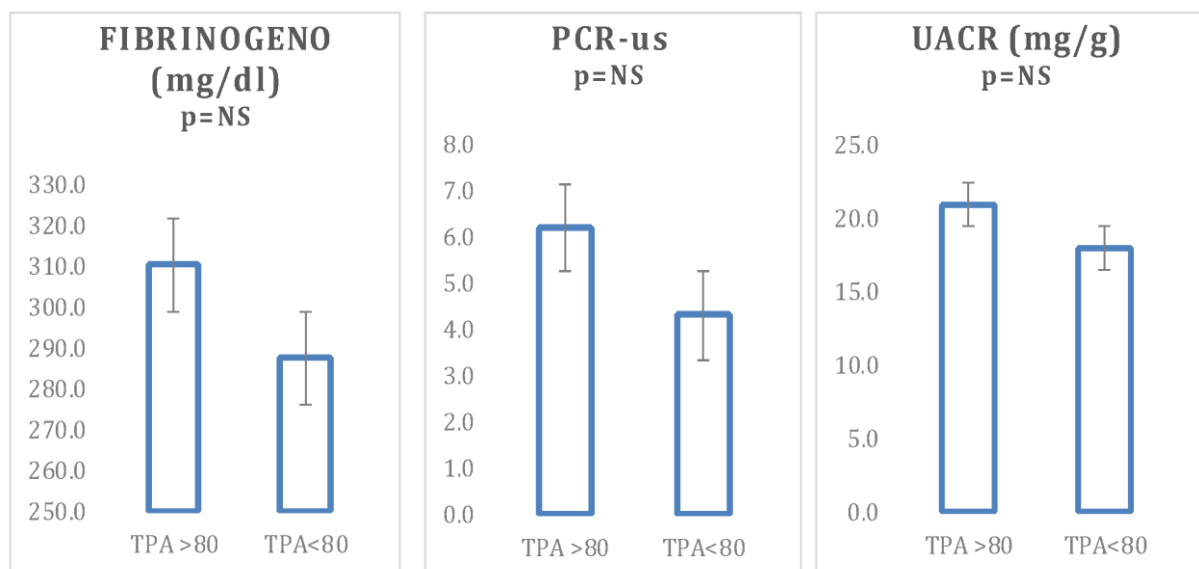


Figura N° 12: Niveles de Fibrinógeno/ PCR-us / UACR en pacientes según TPA> o <80 mm².

Discusión

Objetivo 1

Hallazgos: Los resultados observados en este grupo de pacientes de alto riesgo CV, con alta prevalencia de Diabetes, Hipertensión arterial, porcentaje promedio de fumadores actuales, y con porcentajes elevados de hipolipemiantes (especialmente HMG CoA), IECAs, y aspirina, mostraron que el 46% de los pacientes presentan progresión en el TPA luego de casi un año de tratamiento intensivo, aun con promedios ideales para todos los FRC según guías terapéuticas actuales.

Interpretación de datos: El tratamiento actual de pacientes con alto riesgo CV sigue basándose en objetivos de control de FRCs como guía para prevenir eventos cardiovasculares isquémicos, aun conociendo la baja sensibilidad que tienen en general los Scores Cardiovasculares para detectar pacientes de alto riesgo (cercano al 70%), y la existencia de técnicas diagnósticas actuales, como determinación de TPA, que re categoriza en un aproximado del 10% poblaciones de riesgo moderado a alto riesgo CV, y por lo tanto, mejorando la precisión diagnóstica, como lo ha demostrado nuestro grupo de trabajo en Argentina (Perez et al, 2016), Valentín Fuster en US (Usman et al, 2014) y Michel Romanes en Suiza (Romanens et al, 2019). Las recategorización vista en nuestro estudio, evidenció una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la detección de personas con alto riesgo CV (Figura Nº 13), situación considerada hace más de una década por el Morteza Naghavi, en las guías SHAPE, en el año 2001 (SHAPE Guidelines, 2001).

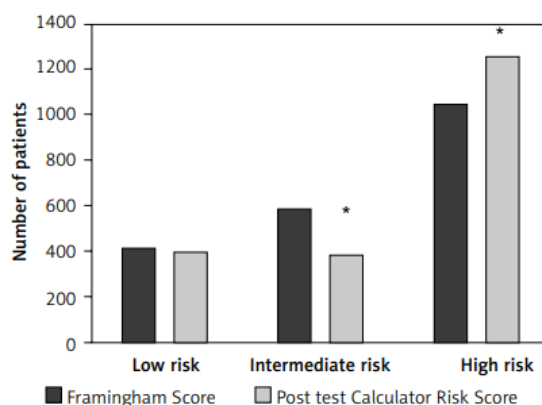


Figura Nº 13: Distribución de categoría de Sc. Framingham vs TPA.

Nuestro grupo de trabajo, publicó recientemente en dos poblaciones particulares, en mujeres pre menopáusicas diabéticas (García et al, 2014) (Figura N° 14) y en personas con antecedentes de cardiopatía isquémica prematura en familiares de primer grado (Figura N° 15), sin factores de riesgo cardiovasculares adicionales (Atkins et al, 2019), datos que muestran mayor carga de aterosclerosis y consecuentemente mayor riesgo cardiovascular, mostrando las ventajas de la re categorización de este riesgo en poblaciones no consideradas con anterioridad.

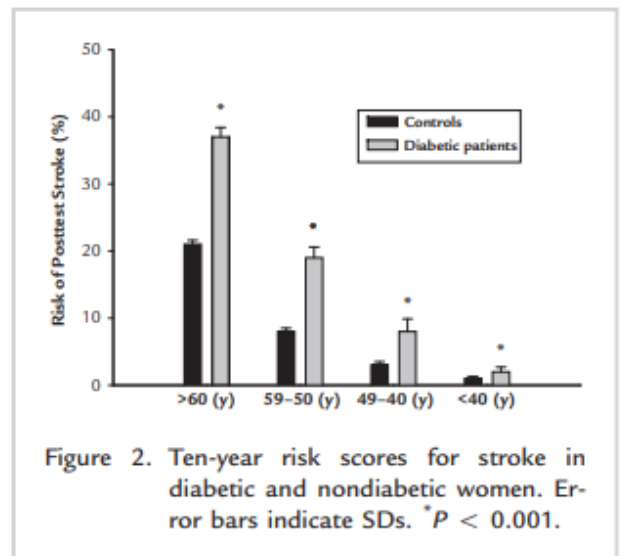
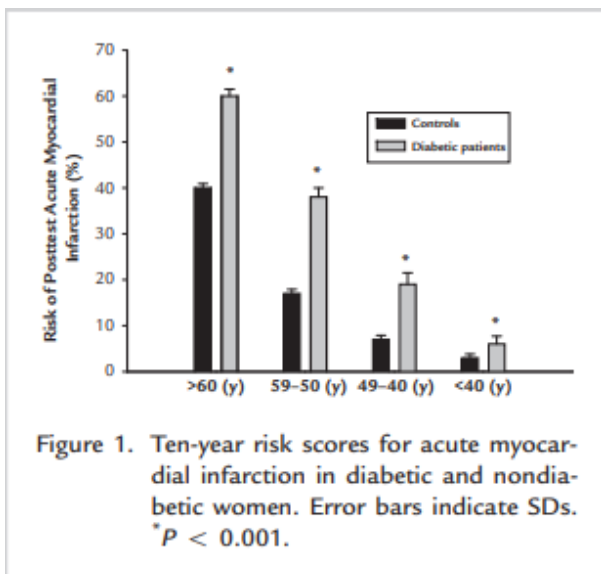


Figura N° 14: Carga de Aterosclerosis Subclínica en mujeres diabéticas.

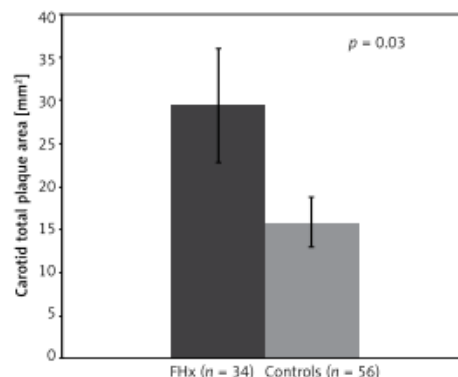


Figura N° 15: Carga de Aterosclerosis Subclínica en pacientes con historia de familiares de 1 grado con cardiopatía isquémica prematura.

Por otro lado, independientemente del tipo de riesgo inicial considerado (bajo, intermedio, alto (muy alto)), los objetivos terapéuticos sugeridos en el manejo de estos pacientes, sigue siendo estático, sin tener en cuenta la respuesta del tratamiento en la evolución de la carga de aterosclerosis, a pesar de que existe evidencia reciente de un gran metaanálisis, mostrando beneficios continuos en la reducción de eventos CV, con valores de LDL colesterol, mucho más bajo que los 70 mg/dl sugeridos en la actualidad (Sabatine et al, 2018). (Figura N° 16)

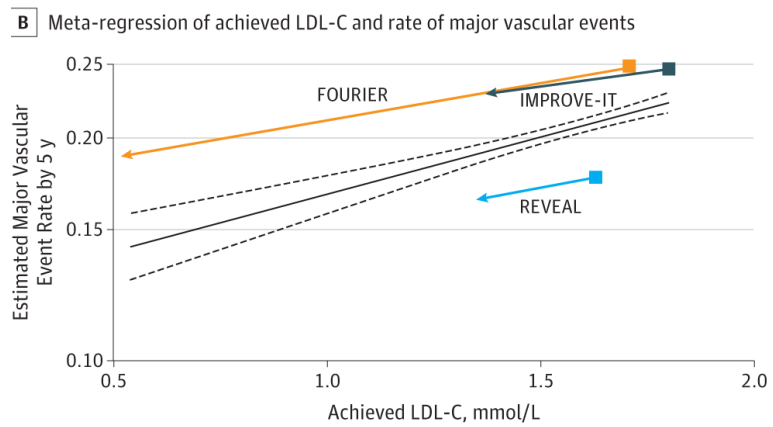


Figura N° 16: Reducción de ECV en continua disminución LDL Colesterol.

Además de lo antes referido, recientes evidencias demuestran que no solo los FRC convencionales, sino también otros, como la Insuficiencia renal crónica y la edad avanzada, podrían estar en relación con la llamada Aterosclerosis resistente, situación determinada por aquellos pacientes que a pesar de tener todo controlado, siguen con crecimiento en su carga de aterosclerosis (Spence et al, 2017). (Figura N° 17)

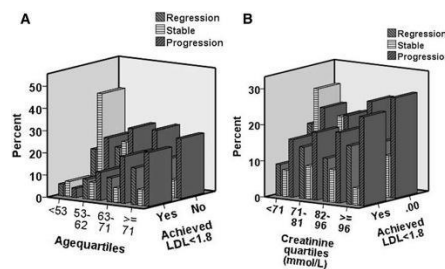


Figura N° 17: Efecto de la edad y la insuficiencia renal sobre la resistencia a la aterosclerosis. La progresión de la placa a pesar del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) <1.8 mmol / L (aterosclerosis resistente) estuvo presente en un porcentaje mayor de pacientes por cuartil de edad (χ^2 ; P <0.0001; A) y por cuartil de creatinina sérica (χ^2 ; P = 0.007; B).

Los presentes resultados y las consideraciones antes referidas, ponen en evidencia que el abordaje actual en la prevención de eventos cardiovasculares isquémicos, hace necesario la medición de la carga de aterosclerosis, no solo para una precisa categorización inicial del paciente, sino para estar seguros que el tratamiento instituido es eficaz.

Objetivo 2

Hallazgos: Al evaluar específicamente pacientes diabéticos con niveles de HbA1c por debajo de 7%, en concordancia con las guías actuales, y los demás FRC controlados, encontramos que el 48% presentó al año, criterios de progresión en la carga de aterosclerosis, determinada por TPA.

Interpretación de resultados: La Diabetes Mellitus magnifica el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular (Resnick et al, 2001), el cual está mediado no solo por el bien reconocido compromiso microvascular, sino también, del compromiso macrovascular, confirmado en los últimos 20 años. Esta evidencia, está fehacientemente establecida en estudios epidemiológicos en Enfermedad Arterial Coronaria (EAC), Enfermedad Arterial Periférica (EAP) y Enfermedad Cerebrovascular (EC). Los estudios han mostrado que los pacientes diabéticos presentan 2 a 4 veces más riesgo que sus pares no diabéticos, para EAC (Feskens et al, 1992); en un estudio basado en la población, de personas con y sin diabetes, la incidencia a 7 años de Infarto Miocárdico (IM) o muerte fue del 20%, comparado con el 3,5% de los pacientes no diabéticos (Haffner et al, 1998). Además la presencia de IM incrementa el riesgo recurrencia de IM o muerte en diabéticos y no diabéticos (45% vs 18,8%), considerándose en general que los pacientes con diabetes tienen el mismo riesgo de presentar IM que los pacientes sin diabetes con un IM establecido, lo que llevó a las guías de tratamiento en adultos norteamericanas más recientes (ATP III) a situar a los diabéticos, como enfermos con alto riesgo cardiovascular, más allá de la evaluación inicial (NCEP III, 2001). La presencia de Diabetes tienen además resultados a corto y largo plazo adversos, en pacientes con síndromes coronarios agudos (Kjaergaard et al, 1999) (Malmerg et al, 2000) (Zuanetti et al, 1993) (Shindler et al, 2000), como así también mal pronóstico a largo plazo luego del IM, incluyendo re infarto, Insuficiencia Cardíaca Congestiva y muerte (Mettinen et al, 1998), con índices de mortalidad luego del IM en diabéticos, mayores del 50% (Herlitz et al, 1998). En relación a EAP, la diabetes incrementa de 2 a 4 veces más riesgo que sus pares no diabéticos (Abbott et al, 1990), cambiando la naturaleza evolutiva de la EAP, particularmente más distal y con más calcificaciones arteriales (Meijer et al, 1998), siendo más frecuentes las formas sintomáticas y las amputaciones asociadas a EAP (Jude et al, 2001) (MMWR, 1998). De igual

forma, la condición de Diabetes afecta epidemiológicamente la posibilidad de tener ECV, incrementando de 150% a 400%, la posibilidad de tener esta complicación (Jamrozik et al, 2000) (Kussisto et al, 1994), con mayor compromiso extracranial y calcificaciones a ese nivel (Fabris et al, 1994) (Friedlander et al, 2000). Particularmente afecta la posibilidad de tener ACI en pacientes jóvenes (Jorgensen et al, 1994), y los resultados finales, luego del ACI, serán peores que en pacientes no diabéticos con EC, no solo en mortalidad (Tuomilehto et al, 1996), sino con un incremento 3 veces mayor en el riesgo de Demencia asociada a EC (Hankey et al, 1998).

Muy tempranamente, los resultados clínicos, relacionados al buen control glucémico, publicado en el UKPDS (UKPDS group, 1998), un estudio centrado en el control glucémico con hipoglucemiante e Insulina, no mostraron mejoría en los resultados finales relacionados a macroangiopatía, aunque sí en la microvasculatura, como Retinopatía y Nefropatía. La mejor y más reciente evidencia sobre mortalidad en pacientes diabéticos tratando múltiples FRC derivado de un estudio multi intervención, fue publicada en el 2008 (Gaede et al, 2008), el cual mostró que la mortalidad, a una media de 5 años de seguimiento, disminuyó en un 53%, aun teniendo un alto nivel de FRC controlados. Estos hallazgos poco promisorios, en relación a resultados clínicos, podrían estar en relación a los múltiples factores que generan en diabéticos la aterosclerosis, como la disfunción endotelial (De Vriese et al, 2000), la disfunción del músculo liso vascular (Johnstone et al, 1993), la alteración en la función plaquetaria (Vinik et al, 2001) y la alteración en la coagulación (Carr, 2001), que en definitiva generan y hacen progresar la aterosclerosis, y tornan poco probable que el solo control de la glucemia, como objetivo terapéutico, sea suficiente para monitorizar el tratamiento de estos pacientes, como lo vemos en los resultados a un año, en pacientes con bajos nivel de HbA1c, donde más del 50% continúa con progresión.

Objetivo 3

Hallazgos: El estudio de la subpoblación con determinación de biomarcadores, actuantes en diferentes niveles del proceso inflamatorio, en pacientes con progresión, no mostró ninguna diferencia significativa, en ninguno de los indicadores evaluados al comparar pacientes en regresión/estabilidad, vs aquellos con progresión

Interpretación de resultados: La búsqueda de un indicador de riesgo de falta de respuesta al tratamiento de FRC, y progresión de aterosclerosis, podría ser un determinante beneficioso, para el seguimiento de pacientes de alto riesgo CV en poblaciones alejadas de grandes ciudades, sin acceso a técnicas de seguimiento de aterosclerosis específicas. Si bien en forma aislada, algunos de estos marcadores, como Homocisteína (Sreckovik et al, 2017), PCR uc (Ridker et al, 2008), Fibrinógeno o Microalbuminuria como subrogado CV (Medina-Urrutia et al, 2016), en seres humanos han mostrado estar relacionados con enfermedad cardiovascular, al momento actual no han sido evaluadas en pacientes con falta de respuesta al tratamiento convencional. La evidencia más convincente actual, derivada de un gran metaanálisis publicado en el 2012, muestra que tanto Fibrinógeno y PCR uc están asociados a un gran poder predictivo con pacientes con moderado y alto riesgo cardiovascular (The emerging Risk Factors Collaboration, 2012) (Figura N° 18). Nuestros datos no han podido mostrar que alguno de estos marcadores, como indicador de progresión en pacientes de alto riesgo CV sin respuesta al tratamiento intensivo de FRC, sean cuantitativamente diferentes según los pacientes empeoren (progresan) o no (estabilidad/regresión).

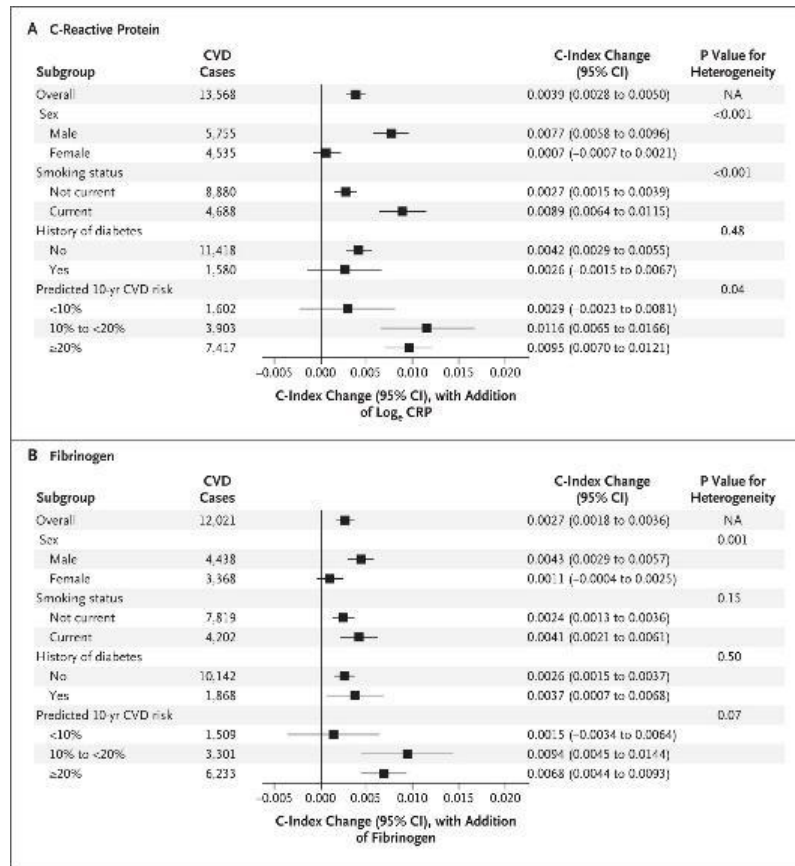


Figura N° 18: Mejoría de predicción PCR uc y Fibrinógeno en pacientes riesgo moderado o alto.

Conclusiones

Nuestros datos evaluando una población de alto riesgo cardiovascular, por score de riesgo clínicos y por TPA, la cual es representativa de pacientes de la práctica médica de la vida real, nos indican que controlar únicamente los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, no nos garantiza controlar la progresión de la placa aterosclerótica. Las causas de esto podría ser objetivos terapéuticos no suficientes o algún otro factor causal no asociados adecuadamente aún, como el Hipotiridismo, la Hiperhomocisteinemia, el antecedente de cardiopatía isquémica prematura en familiares de primer grado o la progresión de Insuficiencia Renal Crónica, como ejemplos.

Ninguno de los marcadores serológicos relacionados con aterosclerosis o inflamación arterial demostraron servir para evaluar progresión de enfermedad.

Tanto la medición de TPA, como su evolución en el tiempo, hacen más precisa la categorización de los pacientes según riesgo de ACI y ataque cardíaco, y la velocidad de implementación de medidas efectivas para evitar los mismo, según ha sido demostrado anteriormente.

BIBLIOGRAFIA

1. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women. *Am J Med*. 1990; 88: 376-381.
2. Ahmad AF, Dwivedi G, O'Gara F, Caparros-Martin J, Ward NC. The gut microbiome and cardiovascular disease: current knowledge and clinical potential. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019; 1, 317(5): H923-H938.
3. Ainsworth CD, Blake CC, Tamayo A, Beletsky V, Fenster A, and Spence JD. 3D Ultrasound Measurement of Change in Carotid Plaque Volume A Tool for Rapid Evaluation of New Therapies. *Stroke*. 2005; 9: 1904-1909.
4. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb*. 1991;11: 1223-30.
5. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA*. 1987; 257: 2176-80.
6. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation*. 1991; 83: 357-363.
7. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The Risk Continuum of Atherosclerosis and its Implications for Defining CHD by Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2016, 6; 68(22): 2467-2478.
8. Armando L, Perez HA, Spence JD, Garcia NH. Total Plaque Area Measurement Is A Reliable Indicator Of Vascular Risk Factor Treatment Effect. *International Stroke Conference*. 2012; New Orleans, Louisiana, Feb 1-3.
9. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab*. 2003; 14: 137-145.
10. Arnett DK et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74: 177-232
11. Atkins P, Garcia N, Perez HA, et al. Increased carotid plaque burden in patients with a family history of premature cardiovascular events in the absence of classical risk factors. *Arch Med Sci*. 2019; 15: 1388-1396.
12. Aukrust P, Müller F, Ueland T, et al. Enhanced levels of soluble and membranebound CD40 ligand in patients with unstable angina: possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation*. 1999; 100: 614-20.
13. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2329-2337.
14. Barnett PA, Spence DJ, Manuck JR. Psychological stress and the progression of carotid artery disease. *J Hypertens*. 1997; 15(1): 49-55.
15. Baron KB, Choi AD, Chen MY. Low Radiation Dose Calcium Scoring: Evidence and Techniques. *Current Cardiovascular Imaging Reports*. 2016; 9: 12.
16. Barr DP, Russ EM, Eder HA. Protein-lipid relationships in human plasma, II: in atherosclerosis and related conditions. *Am J Med*. 1951; 11: 480-93.
17. Berenson GS et al. Risk factors in early life as predictors of adult heart disease: the Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci*. 1989; 298(3): 141-151.
18. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 1990; 132: 612-628.
19. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation*. 1996; 94: 874-7.
20. Binder CJ, Hartvigsen K, Chang MK, et al. IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2004; 114: 427-437.
21. Binder CJ, Hökkö S, Dewan A, et al. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL. *Nat Med*. 2003; 9: 736-743.
22. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Efficacy and safety of high-density lipoprotein

- cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 185-97.
23. Bobryshev YV, Lord RSA. Ultrastructural recognition of cells with dendritic cell morphology in human aortic intima: contacting interactions of vascular dendritic cells in athero-resistant and athero-prone areas of the normal aorta. *Arch Histol Cytol.* 1995; 58:307-22.
24. Bjorkbacka H, Kunjathoor VV, Moore KJ, et al. Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways. *Nat Med.* 2004; 10: 416-421.
25. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med.* 2002; 252: 283-94.
26. Marques MD, Nauffal V, Ambale-Venkatesh B, Vasconcellos HD, Wu C, Bahrami H, Tracy RP, Cushman M, Bluemke DA, Lima JAC. Association Between Inflammatory Markers and Myocardial Fibrosis. *Hypertension.* 2018; 72(4):902-908.
27. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2i/i mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature.* 1998; 394: 894-7.
28. Bovet P, Perret F, Cornuz J, Quilindo J, Paccaud F. Improved smoking cessation in smokers given ultrasound photographs of their own atherosclerotic plaques. *Prev Med.* 2002; 34: 215–220.
29. Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science.* 1996; 272: 685-8.
30. Caligiuri G, Rudling M, Ollivier V, et al. Interleukin-10 deficiency increases atherosclerosis, thrombosis, and low-density lipoproteins in apolipoprotein E knockout mice. *Mol Med.* 2003; 9: 10-17.
31. Caligiuri G, Nicoletti A, Poirier B, Hansson GK. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J Clin Invest.* 2002; 109: 745-753.
32. Caligiuri G, Paulsson G, Nicoletti A, Maseri A, Hansson GK. Evidence for antigen-driven T-cell response in unstable angina. *Circulation.* 2000; 102: 1114-9.
33. Caligiuri G, Rottenberg M, Nicoletti A, Wigzell H, Hansson GK. Chlamydia pneumoniae infection does not induce or modify atherosclerosis in mice. *Circulation.* 2001; 103: 2834-2838.
34. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1646-1654.
35. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications.* 2001; 15:44-54
36. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease: the Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. *Circulation.* 1977; 55: 767-72.
37. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24: 1468-1474.
38. Cercek B, Shah PK, Noc M, et al. Effect of short-term treatment with azithromycin on recurrent ischaemic events in patients with acute coronary syndrome in the Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS) trial: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 809-813.
39. Cooney MT, Dudina AL and Graham IM. Value and Limitations of Existing Scores for the Assessment of Cardiovascular Risk. A Review for Clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 1209-1227.
40. Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science.* 1991; 251: 788-91.
41. d'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA.* 2001; 286: 180-187.
42. Dai G, Kaazempur-Mofrad MR, Natarajan S, et al. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and -resistant regions of human vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 14871-6.
43. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1387-97.
44. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis: The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013-20.

45. de Boer OJ, van der Wal AC, Houtkamp MA, Ossewaarde JM, Teeling P, Becker AE. Unstable atherosclerotic plaques contain T-cells that respond to Chlamydia pneumoniae. **Cardiovasc Res.** 2000; 48: 402-408.
46. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, et al. Endothelial dysfunction in diabetes. **Br J Pharmacol.** 2000; 130: 963-974.
47. Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, Heslin AS, Kahn HA. Cigarette smoking and coronary heart disease: combined experience of the Albany and Framingham studies. **N Engl J Med.** 1962; 266: 796-801.
48. Egger M, Spence JD, Fenster A, Parraga G. Validation of 3d ultrasound vessel wall volume: an imaging phenotype of carotid atherosclerosis. **Ultrasound in Med and Biol.** 2007; 33: 1-10.
49. Ellisiv B et al. Carotid Plaque Area and Intima-Media Thickness in Prediction of First-Ever Ischemic Stroke A 10-Year Follow-Up of 6584 Men and Women: The Tromsø Study. **Stroke.** 2011; 42: 972-978.
50. Engeland A, Bjorge T, Sogaard AJ, Tverdal A. Body mass index in adolescence in relation to total mortality: 32-year follow-up of 227,000 Norwegian boys and girls. **Am J Epidemiol.** 2003; 157: 517-523.
51. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. **Diabetes Care.** 2006; 29: 1697-1699.
52. Eichler K, Puhon MA, Steurer J, Bachmann LM. Prediction of first coronary events with the Framingham score: A systematic review. **Am Heart J.** 2007; 153: 722-731.
53. Engström G, Hedblad B, Stavenow L, et al. Fatality of future coronary events is related to inflammation-sensitive plasma proteins: a population-based prospective cohort study. **Circulation.** 2004; 110: 27-31.
54. Eriksson EE, Xie X, Werr J, Thoren P, Lindbom L. Importance of primary capture and L-selectin-dependent secondary capture in leukocyte accumulation in inflammation and atherosclerosis in vivo. **J Exp Med.** 2001; 194: 205-18.
55. Fabris F, Zanolchi M, Bo M, et al. Carotid plaque, aging, and risk factors. **Stroke.** 1994; 25: 1133-1140.
56. Feskens EJ, Kromhout D. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study. **J Clin Epidemiol.** 1992; 45: 1327-1334.
57. Fox C, Coady S, Sorlie P, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Jr. Trends in cardiovascular complications of diabetes. **JAMA.** 2004; 292: 2495-2499.
58. Friedlander AH, Maeder LA. The prevalence of calcified carotid artery atheromas on the panoramic radiographs of patients with type 2 diabetes mellitus. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2000; 89: 420-424.
59. Frostegård J, Ulfgrén AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. **Atherosclerosis.** 1999;145: 33-43.
60. García NH, Pérez HA, Spence JD, et al. Risk of vascular disease in premenopausal women with diabetes mellitus. **Clin Ther.** 2014, 1; 36(12): 1924-34.
61. Garcia NH y Juncos LI. Tratamiento Actual de la Hipertensión Arterial: De las guías de consensos a la práctica: porque la discordancia. **Libro Avances en Medicina;** 2001. 5 p.
62. Gimbrone MA and Garcia Cardeñas G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. **Circ Res.** 2016, 19; 118(4):620-36.
63. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet.** 2015; 22, 386: 743-800.
64. Gofman JW, Young W, Tandy R. Ischemic heart disease, atherosclerosis and longevity. **Circulation.** 1966; 34: 679-97.
65. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Daqber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham study. **Am J Med.** 1977; 2: 707-14.
66. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. **Circulation.**

1989; 79: 8-15.

67. Guia de Hipertension arterial. SAHA.

http://www.saha.org.ar/pdf/GUIA_SAHA_VERSION_COMPLETA.pdf

68. Guia de Diabetes. Sociedad Argentina de Diabetes.

http://www.diabetes.org.ar/docs/2010_10_SAD_Guia_del_Tratamiento_de_la_DM2.pdf

69. Guía Nacional del Tratamiento de la Adicción al Tabaco.

http://www.femeba.org.ar/documentos/download/436-tratamiento_adiccion_tabaco.pdf

70. Guías de OMS 2010 para actividad física.

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789243599977_spa.pdf

71. Guías SHAPE

<http://www.shapesociety.org>

72. Gupta S, Pablo AM, Jiang X, Wang N, Tall AR, Schindler C. IFN-gamma potentiates atherosclerosis in apoE knock-out mice. *J Clin Invest.* 1997; 99: 2752-2761.

73. Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, et al. Azithromycin for secondary prevention of coronary events. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1637-1645.

74. Gredmark S, Tilburgs T, SöderbergNaucner C. Human cytomegalovirus inhibits cytokine-induced macrophage differentiation. *J Virol.* 2004; 78: 10378-10389.

75. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 580-591.

76. Goldschmid M, Barrett-Connor E, Edelstein S, Wingard DL, Cohn BA, Herman WH. Dyslipemia and ischemic heart disease mortality among men and women with diabetes. *Circulation.* 1994; 89: 991-997.

77. Gu L, Okada Y, Clinton SK, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell.* 1998; 2: 275-81.

78. 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. *Circulation.* 2004; 110: 227-239.

79. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *JACC.* 2018; 4: 434-447.

80. Greenland P et al. Coronary Artery Calcium Score Combined with Framingham Score for Risk Prediction in Asymptomatic Individuals. *JAMA.* 2004; 291(2): 210-215.

81. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005; 112: 2735-2752 [Erratum in: *Circulation.* 2005;112: e297-8].

82. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ. 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.

83. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339: 229-234.

84. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, et al. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke.* 1998; 29: 2491-2500.

85. Hansson GK, Hellstrand M, Rymo L, Rubbia L, Gabbiani G. Interferon-gamma inhibits both proliferation and expression of differentiation-specific alpha-smooth muscle actin in arterial smooth muscle cells. *J Exp Med.* 1989; 170:1595-608.

86. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21:1876-90.

87. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical Activity and Public Health Updated Recommendation for Adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007; 116: 1081-1093.

88. Hemmat N, Ebadi A, Badalzadeh R, Memar MY, Baghi HB. Viral infection and atherosclerosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018; 37(12):2225-2233.

89. Herlitz J, Karlson BW, Lindqvist J, Sjolín M. Rate and mode of death during five years of follow-up among patients with acute chest pain with and without a history of diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1998; 15: 308-314.
90. Hsich E, Zhou YF, Paigen B, Johnson TM, Burnett MS, Epstein SE. Cytomegalovirus infection increases development of atherosclerosis in apolipoprotein-E knockout mice. *Atherosclerosis*. 2001; 156: 23-28.
91. Hu H, Pierce GN, Zhong G. The atherogenic effects of chlamydia are dependent on serum cholesterol and specific to Chlamydia pneumoniae. *J Clin Invest*. 1999; 103:747-753.
92. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983; 67: 968-977.
93. Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, et al. Predictors of death and vascular events in the elderly. *Stroke*. 2000; 31: 863-868.
94. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*. 2002; 20:197-216.
101. Jawien J, Nastafek P, Korbut R. MOUSE MODELS OF EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS. *J Physiol Pharmacol*. 2004; 55: 503-517.
95. Jee SH, Sull JW, Park J, Lee SY, Ohrr H, Guallar E, et al. Bodymass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med*. 2006; 355: 779-787.
96. John S *et al*. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation*. 1998; 21: 211-216.
97. John S *et al*. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation*. 1998; 21: 211-216.
98. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Lochen ML, Njolstad I, Arnesen E. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromso Study. *Stroke*. 2007; 38: 2873-2880.
99. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1993; 88: 2510-2516.
100. Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res*. 2003; 59: 812-23.
101. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Ol-sen TS. Stroke in patients with diabetes: The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1994; 25: 1977-1984.
102. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1433-1437.
103. Kagan A, Harris BR, Winkelstein W Jr, Jonson KG, Kato H, Syme SL, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. *J Chron Dis*. 1974; 27:345-64.
104. Kjaergaard SC, Hansen HH, Fog L, et al. In-hospital outcome for diabetic patients with acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Scand Car-diovasc J*. 1999; 33: 166-170.
105. Kalayoglu MV, Libby P, Byrne GI. Chlamydia Pneumoniae as an emerging risk factor in cardiovascular disease. *JAMA*. 2002; 288: 2724- 2731.
106. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2289-2304.
107. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1979; 90: 85-91.
108. Kannel WB, LeBauer EJ, Dawber TR, McNamara PM. Relation of body weight to development of coronary heart disease. The Framingham Study. *Circulation*. 1967; 35: 734-744.
109. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996; 275: 1571-1576.
110. Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham study.

Circulation. 1980; 61: 1179-1182.

111. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. **Diabetes Care.** 1979; 2: 120-126.

112. Kannel WB, Sorlie P, Gordon T. Labile hypertension: a faulty concept? The Framingham study. **Circulation.** 1980; 61: 1183-1187.

113. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R, et al. The Seven Countries Study: 2,289 deaths in 15 years. **Prev Med.** 1984; 13: 141-54.

114. Kim C, Kim B, Joo N, Park Y, Lim H, Ju Y, Yang S, Park S, Cho B, Park K. Determination of the BMI threshold that predicts cardiovascular risk and insulin resistance in late childhood. **Diabetes Res Clin Pract.** 2010; 88(3): 307-13.

115. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang K-Y, et al. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. **N Engl J Med.** 1993; 328:313-8.

116. Koch-Weser J. The therapeutic challenge of systolic hypertension. **N Engl J Med.** 1973; 289:481-2

117. Koltsova EK, Hedrick CC, Ley K. Myeloid cells in atherosclerosis: a delicate balance of anti-inflammatory and proinflammatory mechanisms. **Curr Opin Lipidol.** 2013 ;24(5):371-380.

118. Kugiyama K, Hideki D, Motoyama D, et al. Association of remnant lipoprotein levels with impairment of endothelium-dependent vasomotor function in human coronary arteries. **Circulation.** 1991; 97: 2517-2526.

119. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. **Stroke.** 1994; 25: 1157-1164.

120. Lakier JB. Smoking and cardiovascular disease. **Am J Med.** 1992; 93 Suppl 1A:A1-8.

121. Landry A, Spence JD, Aaron Fenster A. Measurement of Carotid Plaque Volume by 3-Dimensional Ultrasound. **Stroke.** 2004; 35: 864-869.

122. Lama More RA, Alonso Franch A, Gil-Campos M, et al. Comité de Nutrición de la AEP. Obesidad Infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Parte I. Prevención. Detección precoz. Papel del pediatra. **An Pediatr (Barc).** 2006; 65: 607-615.

123. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease. **BMJ.** 1994; 308: 367-72.

124. Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. **Curr Opin Lipidol.** 2003; 14: 421-30.

125. Lesnik P, Haskell CA, Charo IF. Decreased atherosclerosis in CX3CR1^{-/-} mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis. **J Clin Invest.** 2003; 111: 333-40.

126. Lees, RS. Prevention of atherosclerosis progression in asymptomatic healthy elderly. **Am J Clin Nutr.** 2007; 86: 1569S-1571S.

127. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. **Nat Rev Dis Primers.** 2019; 16, 5(1):56.

128. Lim LS et al. Atherosclerotic cardiovascular disease screening in adults: American College of Preventive Medicine position statement on preventive practice. **Am J Prev Med.** 2011 ;40(3): 1-10.

129. Lopez AD et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. **Lancet** 2006; 367(9524): 1747-57.

130. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. **N Engl J Med.** 2000; 343: 1139-47.

131. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results II: the relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. **JAMA.** 1984; 251: 365-74.

132. Liu J, Sukhova GK, Sun JS, Xu WH, Libby P, Shi GP. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 2004; 24: 1359-66.

133. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. **N Engl J Med.** 1994; 331: 417-24.

134. Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuffi AG, et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. **Circulation.** 1996; 94: 2373-80.

135. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, *et al.* Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2000; 101: 2883-8.
136. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007; 115: 459-467.
137. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2006; 145: 35-42.
138. Ludewig B, Freigang S, Jaggi M, *et al.* Linking immune-mediated arterial inflammation and cholesterol-induced atherosclerosis in a transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97: 12752-12757.
139. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook PL *et al.* Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *NEJM*. 1986; 315: 1046-1051.
140. Manuel DG *et al.* Revisiting Rose: strategies for reducing coronary heart disease. *BMJ*. 2006; 332: 659-662.
141. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, *et al.* Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res*. 1999; 85: e17-e24.
142. Manton KG, Woodbury MA, Stallard E. Analysis of the components of CHD risk in the Framingham study: new multivariate procedures for the analysis of chronic disease development. *Comput Biomed Res*. 1979; 12: 109-123.
143. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, *et al.* Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000; 102: 1014-1019.
144. Massberg S, Brand K, Gruner S, *et al.* A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med*. 2002; 196: 887-96.
145. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006; 3(11): 442.
146. Medina-Urrutia A, Juárez-Rojas JG, Posadas-Sánchez R *et al.* Microalbuminuria and its Association with Subclinical Atherosclerosis in the Mexican Mestizo population: the GEA study. *Rev Invest Clin*. 2016; 68(5): 262-268.
147. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, *et al.* Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 185-192.
148. Mendis S *et al.* for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PBDAY) Research group. Atherosclerosis in children and young adults: An overview of the World Health Organization (WHO) and International Society and Federation of Cardiology Study on Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth study (1985-1995). *Prevention and Control*. 2005; 1: 3-15.
149. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, *et al.* Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care*. 1998; 21: 69-75.
150. Miller NH. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *Am J Med*. 1997, 17; 102(2A): 43-9.
151. Miller YI, Chang MK, Binder CJ, Shaw PX, Witztum JL. Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol*. 2003; 14:437-45.
152. *MMWR* report. Diabetes-related amputations of lower extremities in the Medicare population—Minnesota, 1993-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1998; 47: 649-652.
153. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation*. 2007; 116: 2110-2118.
154. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994; 90:775-8.
155. Moroni F, Ammirati E, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. The Role of Monocytes and Macrophages in Human Atherosclerosis, Plaque Neovascularization, and Atherothrombosis. *Mediators Inflamm*. 2019; 4, 2019: 7434376.
156. Morris JN, Raffle PAB, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart disease and physical activity of work. *Lancet*. 1953; 2: 1053-1057.

157. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the apoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 842-51.
158. NCEP III: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486-2497.
159. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs. *Lancet.* 2000; 356: 1955-1964.
160. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical Activity and Public Health in Older Adults. Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007; 116: 1094-1105.
161. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. *European Heart Network, Brussels and European Society of Cardiology.* Sophia Antipolis.
162. O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290: 1459-1466.
163. O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, Berger K, Ajani U, Manson JE, et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation.* 1997; 95: 1132-1137.
164. O'Leary et al. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke.* 1996 Feb; 27(2): 224-231.
165. Pate RR, Davis MG, Robinson TN, Stone EJ, McKenzie TL, Young JC. Promoting physical activity in children and youth. A leadership role for schools. A scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Physical Activity Committee) in collaboration with the Councils on Cardiovascular Disease in the Young and Cardiovascular Nursing Promoting Physical Activity in Children and Youth. *Circulation.* 2006; 114: 1214-1224.
166. Pattersson PP, Yang Cao, Torbjörn B, et al. Body fat percentage and CRP correlates with a composite score of vascular risk markers in healthy, young adults - The Lifestyle, Biomarkers, and Atherosclerosis (LBA) study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20(1): 77.
167. Peiser L, Mukhopadhyay S, Gordon S. Scavenger receptors in innate immunity. *Curr Opin Immunol.* 2002; 14: 123-128.
168. Perez HA, Garcia NH, Spence JD, et al. Adding carotid total plaque area to the Framingham risk score improves cardiovascular risk classification. *Archiv of Med Sci.* 2016; 12(3): 512-520.
169. Peri G, Inrona M, Corradi D, et al. PTX3, a prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation.* 2000; 102: 636-41.
170. Piepoli MF et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal.* 2016; 37: 2315-2381.
171. Pignoli P et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986; 74: 1399-1406.
172. Pinderski LJ, Fischbein MP, Subbanagounder G, et al. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ Res.* 2002; 90: 1064-1071.
173. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Weight Loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific. *Circulation.* 2006; 113: 898-918.
174. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37: 1595-1607.
175. Reddy KG, Nair RN, Shehan HN et al. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for

- atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23: 833-844.
176. Resnick HE, Shorr RI, Kuller L, et al. Prevalence and clinical implications of American Diabetes Association-defined diabetes and other categories of glucose dys-regulation in older adults. *J Clin Epidemiol*. 2001; 54: 869-876.
177. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342: 836-43.
178. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195–2207.
179. Robertson AKL, Rudling M, Zhou X, Gorelik L, Flavell RA, Hansson GK. Disruption of TGF-beta signaling in T cells accelerates atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2003; 112: 1342-50.
180. Romanens M, Sudano I, Adams A, et al. Advanced carotid atherosclerosis in middle-aged subjects: comparison with PROCAM and SCORE risk categories, the potential for reclassification and cost-efficiency of carotid ultrasound in the setting of primary care. *Swiss Med Wkly*. 2019; 149: w20006.
181. Romanens M, et al. Improvement of cardiovascular risk prediction: time to review current knowledge, debates, and fundamentals on how to assess test characteristics. *Eur Journ of Cardiov Preven & Rehab*. 2010; 17: 18 – 23.
182. Rosenberg L, Kaufman D, Helmrich S, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med*. 1985; 313: 1511-1514.
183. Rosenberg L, Palmer J, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med*. 1990; 322: 213-217.
184. Sabatine MS, Wiviott SD, KyungAh Im, et al. Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting with Very Low Levels A Meta-analysis. *JAMA Cardiology*. 2018; 3(9): 823-828.
185. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get with The Guidelines. *Am Heart J*. 2009; 157: 111-117.
186. Schillinger M1, Mlekusch W, Haumer M et al. Relation of small artery compliance and lipoprotein (a) in patients with atherosclerosis. *Am J Hypertens*. 2002; 15: 980-985.
196. Schlaich MP1, John S, Langenfeld MR, et al. Does lipoprotein(a) impair endothelial function? *JACC*. 1998; 31: 359-365.
187. Sillesen H et al. Atorvastatin Reduces the Risk of Cardiovascular Events in Patients with Carotid Atherosclerosis: A Secondary Analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Stroke* 2008, 39: 3297 - 3302.
188. Shimizu K, Shichiri M, Libby P, Lee RT, Mitchell RN. Th2-predominant inflammation and blockade of IFN-gamma signaling induce aneurysms in allografted aortas. *J Clin Invest*. 2004; 114: 300-8. [Erratum, *J Clin Invest*. 2004; 114:739.]
189. Skåhlén K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*. 2002; 417: 750-4.
190. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92:3893-3897.
191. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet*. 1988; 2: 983-986.
192. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2007; 128: 184-196.
193. Sarén P, Welgus HG, Kovanen PT. TNF alpha and IL-1beta selectively induce expression of 92-kDa gelatinase by human macrophages. *J Immunol*. 1996; 157: 4159-65.
194. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western

- prospective studies. *Circulation*. 2007; 115: 450-8.
195. Shindler DM, Palmeri ST, Antonelli TA, et al. Dia-betes mellitus in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 1097-1103.
196. Smirk FH, Veale AM, Alstad KS. Basal and supplemental blood pressures in relationship to life expectancy and hypertension symptomatology. *N Z Med J*. 1959; 58: 711.
197. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92: 8264-8268.
198. Soderberg-Naucler C, Emery VC. Viral infections and their impact on chronic renal allograft dysfunction. *Transplantation*. 2001; 71: Suppl: SS24-SS30.
199. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke*. 2002; 33: 2916–2922.
200. Spence DJ and Solo K. Resistent Atherosclerosis. The need to monitoring of plaque burden. *Stroke*. 2017; 48(6): 1624-1629.
201. Spence DJ, et al. Therapy Carotid Plaque Area: A Tool for Targeting and Evaluating Vascular Preventive. *Stroke*. 2002; 33: 2916-2922.
202. Spence JD, Hackam DG. Treating Arteries Instead of Risk Factors A Paradigm Change in Management of Atherosclerosis. *Stroke*. 2010; 41: 1193-1199.
203. Sreckovic B, Sreckovic VD, Soldatovic I et al. **Homocysteine is a marker** for metabolic syndrome and atherosclerosis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017; 11(3): 179-182.
204. Staels B, Koenig W, Habib A, et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPAR gamma activators. *Nature*. 1998; 393: 790-793.
205. Stamler J, Daviglius ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA*. 2000; 284: 311-8.
206. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. *Arch Intern Med*. 1993; 153: 598-615.
207. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA*. 1978; 240: 1607-1610.
208. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 1986;256: 2823-8.
209. Streblov DN, Söderberg-Naucler C, Vieira J, et al. The human cytomegalovirus chemokine receptor US28 mediates vascular smooth muscle cell migration. *Cell*. 1999; 99: 511-520.
210. Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, Glimcher LH. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2003; 21: 713-758.
211. The emerging risk factors collaboration. C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. *N Eng J Med*. 2012;367: 1310-1320.
212. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143.
213. Toor M, Katchalsky A, Agmon J, Allalouf D. Atherosclerosis and related factors in immigrants to Israel. *Circulation*. 1960; 22:265-79.
214. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. *Stroke*. 1996; 27: 210-215.
215. Tupin E, Nicoletti A, Elhage R, et al. CD1d-dependent activation of NKT cells aggravates atherosclerosis. *J Exp Med*. 2004; 199:417-422.
216. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352:837-853.
217. Usman B, Mehran S, Sartori M, et al. Detection and impact of subclinical coronary and carotid

- atherosclerosis on cardiovascular risk prediction and reclassification in asymptomatic us adults: insights from the high risk plaque bioimage study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: A998.
218. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, *et al*. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1996; 97: 2130-2138.
219. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for obesity in adults: recommendations and rationale. *Ann Intern Med*. 2003; 139:930-932.
220. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Magelkerke NJD, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the World. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1-8.
221. Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1-8.
222. Veillard NR, Kwak B, Pelli G, *et al*. Antagonism of RANTES receptors reduces atherosclerotic plaque formation in mice. *Circ Res*. 2004; 94: 253-61.
223. The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to the incidence of major coronary events: final report of the pooling project. *J Chronic Dis*. 1978;31: 201-306.
224. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, *et al*. Serum total cholesterol and longterm coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA*. 1995; 274: 131-136.
225. Vinik AI, Erbas T, Park TS, *et al*. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1476-1485.
226. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, *et al*. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation*. 1990; 81: 491-497.
227. Wang H, Peng G, Bai J, He B, Huang K, Hu X, Liu D. Cytomegalovirus Infection and Relative Risk of Cardiovascular Disease (Ischemic Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Death): A Meta-Analysis of Prospective Studies Up to 2016. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6, 6(7):e005025.
228. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, NewtonCheh C, *et al*. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2631-2639.
229. Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, Oei HH, van Dijck W, Van Rooij FJ, *et al*. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation*. 2005; 112: 572-577.
230. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2615-2617.
231. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. IFN-gamma deficiency exerts genderspecific effects on atherogenesis in apolipoprotein E₃/i mice. *J Interferon Cytokine Res*. 2002; 22: 661-670.
232. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1987; 59: G91-4 [Erratum in: *Am J Cardiol*. 1987; 60:A11].
233. Wilson PWF, McGee DL, Kannel WB. Obesity, very low density lipoproteins and glucose intolerance over fourteen years. *Am J Epidemiol*. 1981; 114: 697-704.
234. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97: 1837-1847.
235. Wilson PW, d'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 1867-1872.
236. **WHO**. The World Health Report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva, 2002.
237. **WHO**. Prevention of recurrent heart attacks and strokes in low and middle income populations. Evidence-based recommendations for policy makers and health professionals. Geneva, 2003.
238. **WHO**. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva, 2011.
239. **WHO**. Global status report on non-communicable diseases 2014. Geneva, 2014.
240. Witztum JL. Splenic immunity and atherosclerosis: a glimpse into a novel paradigm? *J Clin Invest*. 2002; 109:721-4.
241. Wilhelmsen L, Svärdsudd K, KorsanBengtzen K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984; 311:501-5.
242. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22:1547-

59.

243. Yamashita T. Intestinal Immunity and Gut Microbiota in Atherogenesis. *J Atheroscler Thromb.* 2017; 1, 24(2):110-119.

244. Yudkin JS, Juhan-Vague I, Haw E, *et al.* Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: The HIFMECH Study. *Metabolism.* 2004; 53: 852-857.

245. Zeiher AM, Krause T, Schachinger V *et al.* Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation.* 1995; 91: 2345-2352.

246. Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2002; 21(2):213–237.

247. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, Tang D, Chen R. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules.* 2018; 23, 8(3): 80.

248. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, *et al.* Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels. *Am J Cardiol.* 2000; 85:140-146.

249. Zipes DP *et al.* **Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine** Single Volume, 11th Edition; 2019. 2040 p.

250. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, *et al.* Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 1788-1794.

Apéndice N° 1: Publicaciones

PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA TESIS DOCTORAL

Perez HA, Garcia NH, Spence JD, Armando. Adding carotid total plaque area to the Framingham risk score improves cardiovascular risk classification. *Arch Med Sci*. 2016; 12: 1734-1922.

Garcia NH, Perez HA, Spence JD, Armando LJ. Risk of vascular disease in premenopausal women with diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2014; 1, 36(12):1924-1934.

Atkins PW, Perez HA, Spence DJ, Muñoz S, Armando LJ, Garcia NH. Increased carotid plaque burden in patients with family history of premature cardiovascular events in the absence of classical risk factors. *Arch Med Sci*. 2019; 15 (6): 1388-1396.

Flores Allende G, Perez HA, Garcia NH. Prevención de eventos cardiovasculares en la insuficiencia renal crónica factores de riesgo no tradicionales. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología*. Buenos Aires: Federación Argentina de Cardiología. 2011 vol.40 n°. p 335 - 342. issn 0326- 646X.

Perez HA, Flores Allende G, Porta DJ, Garcia NH. Factores de riesgo cardiovascular y estratificación de riesgo: ¿Qué calculador debo utilizar?. *Revista Hipertension Arterial*. 2018; 7(3): 3-9.

Spence DJ, Mathiesen E, Rundek T, Romanens M, Adams A, Armando LJ, Perez HA, Villafañe H, Garcia NH, Fuster V. Measurement of carotid plaque burden. *Journ American Society Echocard*. In press.

Apéndice Nº 2: Presentaciones en congresos

PRESENTACION EN CONGRESOS RELACIONADAS CON TESIS DOCTORAL

HERNAN A. PEREZ; NESTOR HORACIO GARCIA; LUIS J ARMANDO. Intensive Follow-up of high cardiometabolic risk patients. Eight years experience. Estados Unidos de América. San Francisco. 2017. Revista. Resumen. Congreso. **AHA COUNCIL OF HIGH BLOOD PRESSURE**. American Heart Association.

NESTOR H. GARCIA; HERNAN A. PEREZ; LUIS J. ARMANDO. TOTAL PLAQUE AREA IN CHRONIC RENAL FAILURE. Corea del Sur. Seul. 2016. Revista. Resumen. Congreso. **THE 26TH SCIENTIFIC MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION**. International Society of Hypertension .

NESTOR H. GARCIA; HERNAN A. PEREZ. AREA DE PLACA DE ATEROESCLEROSIS AUMENTADA EN LA ENFERMEDAD RENAL. Argentina. Córdoba. 2016. Revista. Resumen. Congreso. **VI CONGRESO NACIONAL E INTERNACIONAL DE MEDICINA INTERNA**. Sociedad de Medicina Interna de Cordoba.

VIOLA, LORENA; NESTOR H. GARCIA; SONIA A, POU; DANIEL, SALICA; AGUSTINA RODRIGUEZ; LAURA R. ABALLAY. OBESIDAD, CIRCUNFERENCIA DE CUELLO Y SU RELACIÓN CON RIESGO CARDIOVASCULAR EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS. Argentina. Cordoba. 2016. Revista. Resumen. Congreso. **VI CONGRESO NACIONAL E INTERNACIONAL DE MEDICINA INTERNA**. Sociedad Medicina Interna de Córdoba.

VIOLA, LORENA; NESTOR H. GARCIA; ANA L. GARCÍA; AGUSTINA RODRIGUEZ; LAURA R. ABALLAY. Estilos de vida, OBESIDAD y RIESGO CARDIOVASCULAR POR SCORE FRAMINGHAM Y ÁREA TOTAL DE PLACA ATEROSCLERÓTICA EN ADULTOS.. Argentina. Cordoba. 2016. Revista. Resumen. Congreso. **VI CONGRESO NACIONAL E INTERNACIONAL DE MEDICINA INTERNA**. Sociedad de Medicina Interna de Córdoba.

HERNAN A. PEREZ; PAUL ATKINS; SONIA E MUNOZ; NESTOR HORACIO GARCIA. Historia familiar de evento cardiovascular temprano y area de aterosclerosis. Argentina. Buenos Aires. 2015. Revista. Resumen. Congreso. **XXII CONGRESO ARGENTINO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL**. Sociedad Argentina de Hipertension.

HERNAN A. PEREZ; NESTOR HORACIO GARCIA; PAUL ATKINS; SONIA E MUNOZ; J. DAVID SPENCE; LUIS J. ARMANDO. FAMILY HISTORY OF PREMATURE CARDIOVASCULAR EVENTS AND TOTAL PLAQUE AREA. Países Bajos (Holanda). Amsterdam. 2015. Revista. Resumen. Simposio. **7TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ATHEROSCLEROSIS**. International Atherosclerosis Society.

NESTOR H. GARCIA; HERNAN A. PEREZ; LUIS J. ARMANDO. TOTAL PLAQUE AREA IN CHRONIC RENAL FAILURE. Argentina. Buenos Aires. 2015. Revista. Resumen. Congreso. **20°**

ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF CARDIOVASCULAR PHARMACOTHERAPY (ISCP). International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy.

HERNAN A. PEREZ; LUIS J. ARMANDO; SONIA E MUNOZ; PAUL ATKINS; J DAVID SPENCE; NESTOR HORACIO GARCIA. EVALUATION OF CAROTID ARTERY ATHEROSCLEROSIS AREA IN YOUNG VOLUNTEERS WITH POSITIVE FAMILY HISTORY FOR PREMATURE CARDIOVASCULAR EVENTS. Argentina. Buenos Aires. 2015. Revista. Resumen. Congreso. **20° ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF CARDIOVASCULAR PHARMACOTHERAPY (ISCP).** International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy.

PAUL ATKINS; HERNAN A. PEREZ; NESTOR H. GARCIA; J DAVID SPENCE; SONIA E MUNOZ. Influence of classical risk factors on carotid total plaque area progression. Canadá. Quebec. 2015. Revista. Resumen. Congreso. **5TH ICCR CONGRESS ON CHRONIC SOCIETAL CARDIOMETABOLIC DISEASES.** Chronic Societal Cardiometabolic Diseases.

HERNAN A. PEREZ; LUIS J. ARMANDO; NESTOR H. GARCIA. TOTAL PLAQUE AREA MEASUREMENT IS A RELIABLE INDICATOR OF VASCULAR RISK FACTOR TREATMENT EFFECT. Argentina. Buenos Aires. 2015. Revista. Resumen. Congreso. **20° ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF CARDIOVASCULAR PHARMACOTHERAPY (ISCP).** International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy.

HERNAN A. PEREZ; NESTOR H. GARCIA; J DAVID SPENCE; LUIS J. ARMANDO. Obligatoriedad de evaluacion de consultorio de riesgo cardiovascular? Experiencia de Obra Social en Cordoba. Argentina. Buenos Aires. 2014. Revista. Resumen. **CONGRESO. XXXII CONGRESO NACIONAL DE CARDIOLOGIA.** Federacion Argentina de Cardiologia.

HERNAN A. PEREZ; NÉSTOR H. GARCÍA; J. DAVID SPENCE; LUIS J. ARMANDO. HERNAN A. PEREZ; NESTOR H. GARCIA; LUIS J. ARMANDO. El índice de masa corporal y área de placa carotidea como herramientas del cálculo de riesgo cardiovascular y decisión sobre el ajuste de medicación hipolipemiente. Argentina. Buenos Aires. 2013. Revista. Resumen. Congreso. **XX CONGRESO ARGENTINO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL.** Sociedad Argentina de Hipertension Arterial.

NESTOR H. GARCÍA; HERNAN A PEREZ; J. DAVID SPENCE; LUIS J. ARMANDO. Premenopausal Women May Not Be Protected Against Early Vascular Disease In The Presence of Diabetes. Estados Unidos de América. Dallas. 2013. Revista. Resumen. Congreso. **2013 HBPR COUNCIL OF HIGH BLOOD PRESSURE.** American Heart Association.

HERNAN A. PEREZ; NESTOR H. GARCIA; J. DAVID SPENCE; LUIS J. ARMANDO. Progression Of Atherosclerosis Plaque Area In Postmenopausal Women During Controlled Traditional Risk Factors. Estados Unidos de América. Dallas. 2013. Revista. Resumen. Congreso. 2013 **HBPR COUNCIL OF HIGH BLOOD PRESSURE.** American Heart Association.

GARCÍA NESTOR H; HERNAN A PEREZ; LUIS J. ARMANDO. LAS MUJERES PREMENOPÁUSICAS PUEDEN NO ESTAR PROTEGIDAS CONTRA LA ENFERMEDAD VASCULAR TEMPRANA EN LA PRESENCIA DE DIABETES.. Argentina. Nordelta-Tigre. 2013. Revista. Resumen. Otro. **XXXIV**

REUNION ANUAL CIENTIFICA DEL CONSEJO ARGENTINO DE HIPERTENSION ARTERIAL.
Consejo Argentino de Hipertension Arterial.

HERNAN A. PEREZ; GARCÍA NESTOR H; MICHEL ROMANENS; J. DAVID SPENCE; LUIS J. ARMANDO. IMC COMO SUSTITUTO PARA EL COLESTEROL PARA CALCULAR EL RIESGO CORONARIO: RESULTADOS SUPERIORES CON SUPERFICIE TOTAL DE ATEROSCLEROSIS. Argentina. Buenos Aires. 2013. Revista. Resumen. Otro. **XXXIV REUNION ANUAL CIENTIFICA DEL CONSEJO ARGENTINO DE HIPERTENSION ARTERIAL.** Consejo Argentino de Hipertension Arterial .

CONRADO ESTOL; LUIS J ARMANDO; HERNAN A PEREZ; J. DAVID SPENCE; NESTOR HORACIO GARCIA. Total Plaque Area Measurement Is A Reliable Indicator Of Vascular Risk Factor Treatment Effect. Estados Unidos de América. Hagerstown, MD. 2012. Revista. Resumen. Congreso. **INTERNATIONAL STROKE CONFERENCE.** American Stroke Association.

NÉSTOR H. GARCÍA; HERNAN A. PEREZ; J. DAVID SPENCE; LUIS J. ARMANDO. Total Plaque Area Measurement Is A Reliable Indicator Of Vascular Risk Factor Treatment Effect. Estados Unidos de América. Dallas. 2012. Revista. Resumen. Congreso. **HIGH BLOOD PRESSURE RESEARCH 2012 SCIENTIFIC SESSIONS.** American Heart Association's Council for High Blood Pressure Research and the Council on Kidney in Cardiovascular Disease . American Heart Association.

MICHEL ROMANENS; NÉSTOR H. GARCÍA; HERNAN A. PEREZ; J. DAVID SPENCE; LUIS J. ARMANDO. BMI as Surrogate for Cholesterol to Calculate Coronary Risk and to Decide on Lipid Lowering Medication: Improved Results with Carotid Total Plaque Area.. Estados Unidos de América. Dallas. 2012. Revista. Resumen. Congreso. **HIGH BLOOD PRESSURE RESEARCH 2012 SCIENTIFIC SESSIONS.** American Heart Association's Council for High Blood Pressure Research and the Council on Kidney in Cardiovascular Disease. American Heart Association.

HERNAN A PEREZ; HUGO E VILLAFañE ; LUIS J ARMANDO; J. DAVID SPENCE; MICHEL ROMANENS; ELLISIV B. MATHIESEN; A ARNTZEN; NESTOR H. GARCIA. Reclassificacion de riesgo cardiovascular con medicion de placa carotidea. Argentina. Buenos Aires. 2011. Revista. Resumen. Congreso. **XVIII CONGRESO ARGENTINO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL.** Sociedad Argentina de Hipertension Arterial

LUIS J ARMANDO; HERNAN A PEREZ; J. DAVID SPENCE; NESTOR H. GARCIA. Should we underestimate the presence of subclinical atherosclerosis for cardiovascular risk estimation of the patients? Comparison of the Framingham Models and the post test probability total plaque area in Calculating High Cardiovascular Risk. Estados Unidos de América. Texas. 2011. Revista. Resumen. Congreso. **HIGH BLOOD PRESSURE RESEARCH 2011 SCIENTIFIC SESSIONS.** American Heart Association.