



Evaluación del estado arterial a través de métodos no invasivos ultrasónicos en pacientes con riesgo cardiovascular

David Flores.

Tesis (Dr. en Medicina y Cirugía) -- Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas, 2022.

Aprobada: 2022

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/>

Esta obra se encuentra protegida por una Licencia Creative Commons 4.0 Internacional



Evaluación del estado arterial a través de métodos no invasivos ultrasónicos en pacientes con riesgo cardiovascular by David Flores is licensed under a Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional License.

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

Trabajo de Tesis para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía

**EVALUACIÓN DEL ESTADO ARTERIAL A TRAVÉS DE
MÉTODOS NO INVASIVOS ULTRASÓNICOS EN
PACIENTES CON RIESGO CARDIOVASCULAR**

Sr. Méd. David R. Flores

Director:

Prof. Dr. Julio Cesar Cosiansi Bai

Córdoba, 2022

COMISIÓN DE SEGUIMIENTO

Prof. Dr. Julio Cesar Cosiansi Bai

Prof. Dra. Patricia Paglini

Prof. Dra. María Rosa Chaig

DEDICATORIA

- A mis padres
- A mi esposa
- A mis hijos
- A mis maestros
- Al Hospital Nacional de Clínicas
- A la Universidad Nacional de Córdoba

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por permitirme tener y disfrutar mi familia,

Gracias por permitirme vivir y disfrutar de cada día.

Gracias a mi esposa y a mis hijos, por apoyarme en cada decisión y proyecto.

Gracias a mis padres, por incentivarne a cumplir con excelencia el desarrollo de esta tesis.

Gracias a la vida porque me demuestra lo hermoso y justo que puede llegar a ser cada día.

Gracias por creer en mí.

(Art. 30 del Reglamento para la Carrera de Doctorado en Medicina y Cirugía)

“La Facultad de Ciencias Médicas no se hace solidaria con las opiniones de esta tesis”

ÍNDICE

Comisión de seguimiento	II
Dedicatoria	III
Agradecimientos	IV
Art 30 del Reglamento para la Carrera de Doctorado en Medicina y Cirugía	V
Resumen	VII
Abstract	VII
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVO GENERAL	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN.....	38
CONCLUSIONES	53
BIBLIOGRAFÍA	54

RESUMEN

Introducción: La enfermedad aterosclerótica es un grave problema de salud y su creciente prevalencia predice que será la principal causa de morbimortalidad en este siglo; involucra factores de riesgo como: edad, tabaquismo, hipertensión, dislipidemias y diabetes. Es sistémica y puede evolucionar asintomática y presentar complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares con secuelas invalidantes e incluso muerte.

Objetivo: Estudiar la enfermedad aterosclerótica y el estado de rigidez arterial (a través de métodos no invasivos ultrasónicos en grupos de riesgo cardiovascular) como así, evaluar la velocidad de la onda de pulso en su técnica recomendada por expertos y nuestra modificación (evaluación de ambos hemicuerpos) en los grupos de estudio, comparar los resultados obtenidos con los diferentes métodos no invasivos ultrasónicos para la evaluación del estado arterial y relacionar los datos obtenidos en el grupo con riesgo cardiovascular y sin riesgo cardiovascular.

Material y métodos: Es un estudio prospectivo, descriptivo, transversal. En el seleccionamos datos de 127 pacientes consecutivos entre 40 y 65 años, ambos sexos, en dos grupos, problema (n=93) y control (n=34); en un período de 2 años. Utilizamos entrevistas clínicas para adquirir: variables sociodemográficas, estilos de vida y tratamientos previos a través de este último se obtuvo los datos del grupo con riesgo cardiovascular (Diabetes, Hipertensión arterial, Dislipemia). Realizamos ECG, ecocardiograma bidimensional y Doppler; evaluando: función sistólica, diastólica, masa ventricular y geometría ventricular izquierda, aurícula izquierda y función tisular ventricular. Además, por técnicas Doppler determinamos: Índice Tobillo-Brazo (ITB), Velocidad de Onda de Pulso carótido-femoral (VOP) (recomendación de consenso de expertos: medición carótido-femoral en hemicuerpo derecho), nuestra modificación técnica: medición en ambos hemicuerpos obteniendo un promedio, como así comparar entre los mismos, y espesor íntimo medio carotídeo (EIMC).

Resultados: Observamos diferencias estadísticamente significativas para edad, tabaquismo, índice de masa corporal (IMC) y perímetro de cintura. En las variables ultrasónicas (ITB, EIMC y VOP) según grupo de riesgo (n=127), hubo significación estadística (problema vs control) para EIMC ($p=0,0205$) y presencia de placa de ateroma unilateral en el grupo control ($p=0,0028$). En relación a la VOP, comparamos en ambos grupos los hemicuerpos separadamente; no observamos diferencias significativas; respecto a VOP carótido-femoral según grupo de riesgo y hemicuerpo tuvimos igual observación (n=127).

Conclusiones: este es un método simple adaptado y modificado que permitió evaluar el estado arterial, enfermedad aterosclerótica, manifestación subclínica, y prevenir arteriosclerosis asintomática a temprana edad. Los resultados demuestran que estudiar ambos hemicuerpos no mejora la detección de severidad de enfermedad aterosclerótica. La utilización de la medición ITB en pacientes con FR ha disminuido en la práctica clínica, debe ser considerada como marcador de rigidez arterial en presencia de valores anormales, ya que al correlacionar la relación VOP anormal e ITB normal mostró el 80% de carótida anormal ($p=0,031$). Destacamos el hallazgo en pacientes sin FR del 65% de rigidez arterial ($p=0,8378$) y presencia de placa unilateral (44%; $p=0,0028$) como marcadores de aterosclerosis subclínica, lo cual propone realizar nuevos estudios multicéntricos con mayor casuística.

Palabras claves: Aterosclerosis, velocidad de onda de pulso, Eco Doppler carotídeo.

ABSTRACT

Introduction: Atherosclerotic disease is a serious health problem and its increasing prevalence predicts that it will be the main cause of morbidity and mortality in this century; It involves risk factors such as: age, smoking, hypertension, dyslipidemia and diabetes. It is systemic and can evolve asymptotically and present cardiovascular or cerebrovascular complications with disabling sequelae and even death.

Objective: To study the atherosclerotic disease and the state of arterial stiffness (through non-invasive ultrasonic methods in cardiovascular risk groups) as well as to evaluate the speed of the pulse wave in its technique recommended by experts and our modification (evaluation of both hemibodies) in the study groups, compare the results obtained with the different non-invasive ultrasonic methods for the evaluation of the arterial status and relate the data obtained in the group with cardiovascular risk and without cardiovascular risk.

Material and methods: It is a prospective, descriptive, cross-sectional study. In it, we selected data from 127 consecutive patients between 40 and 65 years of age, both sexes, in two groups, problem (n=93) and control (n=34); in a period of 2 years. We used clinical interviews to acquire: sociodemographic variables, lifestyles and previous treatments. Through the latter, data was obtained from the group with cardiovascular risk (Diabetes, Hypertension, dyslipidemia). We perform ECG, two-dimensional echocardiography and Doppler; evaluating: systolic and diastolic function, ventricular mass and left ventricular geometry, left atrium and ventricular tissue function. In addition, by Doppler techniques we determined: Ankle-Arm Index (ABI), Carotid-femoral Pulse Wave Velocity (PWV) (expert consensus recommendation: carotid-femoral measurement in the right hemibody), our technical modification: measurement in both hemibodies obtaining an average, as well as comparing between them, and carotid intima-media thickness (IMT).

Results: We observed statistically significant differences for age, smoking, body mass index (BMI) and waist circumference. In the ultrasonic variables (ABI, EIMT and VOP) according to risk group (n=127), there was statistical significance (problem vs control) for EIMT (p=0.0205) and presence of unilateral atheroma plaque in the control group (p=0.0028). In relation to OPV, we compared the hemibodies separately in both groups; We did not observe significant differences; Regarding carotid-femoral PWV according to risk group and hemibody, we had the same observation (n=127).

Conclusions: this is a simple adapted and modified method that allowed evaluating arterial status, atherosclerotic disease, subclinical manifestation, and preventing asymptomatic arteriosclerosis at an early age. The results show that studying both hemibodies does not improve the detection of atherosclerotic disease severity. The use of ITB measurement in patients with RF has decreased in clinical practice, it should be considered as a marker of arterial stiffness in the presence of abnormal values, since when correlating the abnormal PWV relationship and normal ITB it showed 80% of abnormal carotid artery (p=0.031). We highlight the finding in patients without RF of 65% arterial stiffness (p=0.8378) and the presence of unilateral plaque (44%; p=0.0028) as markers of subclinical atherosclerosis, which suggests new multicenter studies with greater casuistry.

Key words: Atherosclerosis, pulse wave velocity, Carotid echo Doppler.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad aterosclerótica es un grave problema de salud en los países desarrollados y su creciente prevalencia en las últimas décadas predice que será la principal causa de morbimortalidad en este nuevo siglo, pronosticándose una epidemia mundial de enfermedad arterial coronaria y enfermedad vascular cerebral. La enfermedad aterosclerótica es una enfermedad sistémica que puede evolucionar de manera asintomática por mucho tiempo, pero en su evolución puede presentar súbitas complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares con secuelas invalidantes e incluso muerte.

Ésta es en sí una enfermedad cardiovascular crónica perjudicial para la salud humana, las principales lesiones se caracterizan por depósitos lipídicos en la pared arterial acompañada de proliferación de células musculares lisas y de la matriz fibrosa, que se desarrollan y forman gradualmente una placa aterosclerótica. Es considerada una inflamación crónica, ya que ésta juega un importante papel en las etapas del proceso aterosclerótico, cuya progresión actúa con una base común de cambios fisiológicos y luego patológicos desde el inicio y progresión de la placa. Esta enfermedad en *etapas tempranas* muestra, fundamentalmente, daño endotelial, metabolismo anormal de lípidos y daño hemodinámico. En la *etapa tardía*, un gran número de macrófagos y otras citocinas inflamatorias se infiltran en la pared del vaso, secretan metaloproteinasas de la matriz y degradan las fibras de colágeno en la matriz extracelular de la placa, que da como resultado la desestabilización y posterior rotura de la placa, sangrado y trombosis. ⁽¹⁾

La aterosclerosis subclínica es la base de la mayoría de los eventos cardiovasculares, y su detección puede mejorar a la estratificación del riesgo, la Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Colegio Americano de Cardiología (ACC) han publicado conjuntamente recomendaciones para la intervención médica en pacientes con enfermedad arterial coronaria y otras formas de enfermedad aterosclerótica.

Los factores de progresión de la aterosclerosis y de producción de eventos cardiovasculares involucran a diversos factores de riesgo: a) causales

(edad, tabaquismo, **hipertensión**, hipercolesterolemia, LDL-colesterol elevado, HDL colesterol bajo y **diabetes**); b) condicionales (incremento de triglicéridos, lipoproteína(a), homocisteína y factores de la coagulación como el fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno PAI-1); y c) predisponentes (obesidad, inactividad física, historia familiar de enfermedad arterial coronaria prematura, sexo masculino, alteraciones o enfermedades psíquicas, socioeconómicas y étnicas)^(1,2,3).

Fuster y col. (2017) refirieron la identificación de aterosclerosis subclínica en casi el 60% de los individuos de mediana edad clasificados de bajo riesgo según las escalas de riesgo tradicionales, con múltiples sitios vasculares afectados en el 41%. Estos hallazgos demuestran una *disparidad* entre los factores de riesgo cardiovascular convencionales y la presencia de aterosclerosis, lo que sugiere que otros factores también tienen un papel en la *aterogénesis* ⁽²⁾.

Disfunción endotelial en diabéticos e hipertensos y formación de placas ateroescleróticas.

El gran número de factores de riesgo, nuevos o emergentes, hace difícil una completa evaluación de todos ellos. La disfunción endotelial comienza cuando el endotelio indemne morfológica y funcionalmente se expone a una variedad de factores de riesgo que pueden provocarle injuria. Si el factor de riesgo persiste, se lesiona la pared vascular y se pone en marcha el desarrollo de placas ateromatosas que generan placas vulnerables con riesgo de ruptura y producción de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares ⁽⁴⁾. La probabilidad de identificar y modificar los factores de riesgo y revertir así la injuria del endotelio vascular todavía es incierta porque aproximadamente el 40% de los sujetos con enfermedad arterial coronaria tienen presión arterial y niveles de colesterol normales.

Esto significa, especialmente, el caso entre los adultos más jóvenes y mujeres, que pueden experimentar eventos de enfermedades cardiovasculares a pesar de ser considerados como de bajo riesgo a corto plazo.

Daiber y col. (2017) reconocieron disparadores o gatilladores de disfunción endotelial (vascular); entre ellos discriminaron el envejecimiento, la

inflamación, el estrés y el estrés oxidativo como fuertes desencadenantes de la disfunción endotelial (vascular). Cabe señalar que, hasta cierto punto, los factores de riesgo clásicos (parte superior de la figura 1) convergen al nivel de la inflamación y el estrés oxidativo para desencadenar aún más los mecanismos patológicos posteriores ⁽⁴⁾.

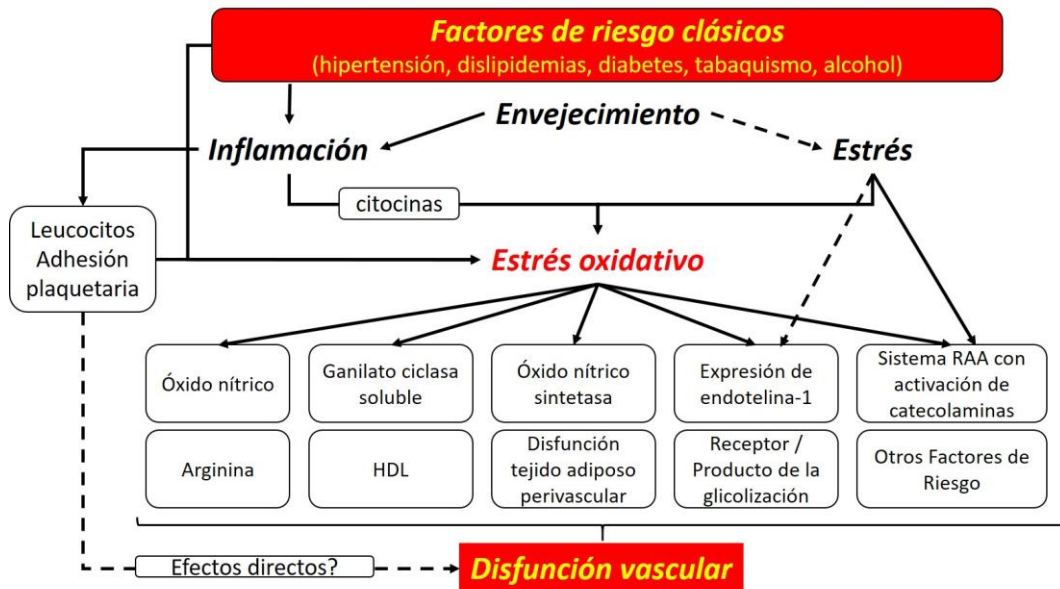


Figura 1: Iniciadores de disfunción endotelial (vascular), modificado de Daiber y col. (2017) ⁽⁴⁾.

El aumento del riesgo cardiovascular es atribuible a varios mecanismos, mencionados anteriormente, algunos de ellos están relacionados con la hiperglucemia crónica, el desequilibrio entre las propiedades ateroprotectoras y aterogénicas del endotelio, reduciendo la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON) que es el principal regulador del tono vascular y principal inhibidor de los vasoconstrictores y moléculas proinflamatorias.

Los factores de riesgo, si bien importantes desde el punto de vista etiológico, no pueden ser considerados el método de *screening* para la identificación de pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular en una población sana con individuos asintomáticos, razón por la cual es deseable contar con métodos no invasivos para identificar pacientes de riesgo con aterosclerosis subclínica ^(5,6).

El curso de la enfermedad aterosclerótica podría ser mejor evaluado utilizando marcadores sucedáneos de la enfermedad que por los factores de riesgo. Estos marcadores proporcionarían mediciones reproducibles, no invasivas y seguras para estimar la extensión y progresión de la enfermedad ⁽⁷⁾.

La aterosclerosis comienza con la disfunción endotelial (cuya función principal es hacer su superficie antiadherente), debido a las lesiones iniciales de tipo "*fatty streak*", que consisten en acúmulos subendoteliales de macrófagos cargados de colesterol (células espumosas) ⁽⁷⁾.

Con el paso del **tiempo** y la influencia de los factores de riesgo, las placas van progresando y creciendo de tamaño, identificándose las placas de alto riesgo también llamadas vulnerables o inestables que se caracterizan por una gran proporción de acúmulo lipídico. Estas placas tienden a romperse y trombosarse (aterotrombosis) ⁽⁷⁾.

El diagnóstico de la severidad de la enfermedad aterosclerótica se realiza frecuentemente una vez que se han producido manifestaciones locales (síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular o isquemia aguda de miembros inferiores), pero debido a la naturaleza generalizada de la enfermedad existe la posibilidad de diagnosticar la presencia de la enfermedad aterosclerótica en un estadio preclínico o asintomático ⁽⁷⁾.

La aterosclerosis involucra diferentes vías metabólicas, es una enfermedad muy compleja. La evidencia de anormalidades vasculares que ocurren tempranamente en la diabetes tipo 1 sugiere que, incluso en la presencia de un rango y tiempo adecuado, deben realizarse todos los esfuerzos para reducir el riesgo cardiovascular a futuro ⁽⁷⁾.

Como la alteración en la función precede a la lesión, se ha demostrado ampliamente la relación entre la disfunción endotelial y la presencia de enfermedad coronaria ^(8,9).

El espesor miointimal constituye una manifestación precoz de aterosclerosis y también se ha correlacionado ampliamente con la enfermedad cardiovascular. El estudio del espesor miointimal por ecografía vascular permite establecer un diagnóstico y pronóstico en condiciones subclínicas y clínicas de aterosclerosis y establecer programas de prevención y tratamiento ^(10,11).

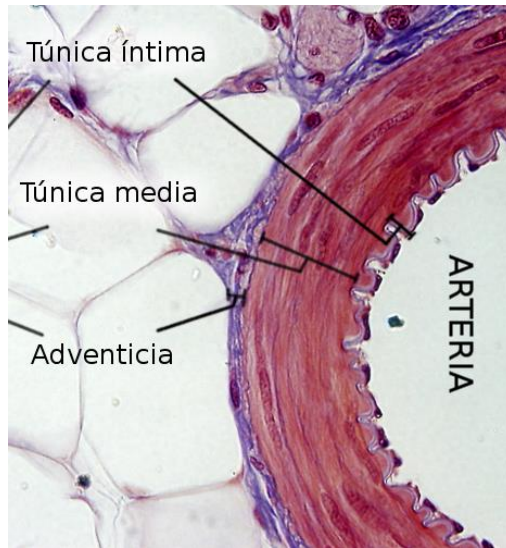


Figura 2: Organización de las diferentes capas que componen una arteria.

Disponible en:

https://mmegias.webs.uvigo.es/2-organos-a/guiada_o_a_05cardiovascular.php

El espesor íntima-media, tal como lo indica su nombre, comprende las capas íntima y media de la pared vascular arterial, pudiéndose medir con ultrasonido o resonancia magnética. El espesor íntima-media es la sumatoria de las capas íntima y media de la pared arterial, por lo que el incremento de dicho espesor puede estar determinado no sólo por la sobrecarga lipídica de la íntima, como manifestación de aterosclerosis, sino también por el incremento de colágeno en la capa media como mecanismo fisiopatológico de involución de la elasticidad de la pared.

Hay dos modalidades diagnósticas por ultrasonido (no invasivas) que proporcionan mediciones precisas y reproducibles de estructuras anatómicas sin radiación ionizante dañina, que concentran actualmente la atención como marcadores sucedáneos de enfermedad aterosclerótica y de eventos cardiovasculares o cerebrales: 1) la medición del espesor íntima-media carotídeo (EIMC) e identificación de placas ateromatosas; 2) la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial para evaluar función endotelial ⁽¹²⁾.

El EIMC ha demostrado poseer valor diagnóstico por su correlación positiva con los factores de riesgo (clásicos y emergentes) y con la prevalencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. También tiene valor pronóstico como predictor del riesgo por su relación con la incidencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, y ha adquirido un papel importante en el control de la progresión, estabilización y regresión de la enfermedad aterosclerótica mediante el tratamiento hipolipemiante, antihipertensivo y de otros factores de riesgo coronario ^(13,14,15).

El espesor íntimo-medio carotídeo y la placa carotídea, se valoran como predictores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y de accidente cerebrovascular en la evaluación de riesgos. Se han publicado más de un millar de artículos que reportan el uso del espesor mioíntimal, de la placa carotídea y sus alteraciones basados en imágenes para asociar estos marcadores con el riesgo cardiovascular ⁽⁴⁾.

El alcance de los efectos de la intervención sobre la inhibición de la progresión del espesor mioíntimal carotídeo predice el grado de reducción del riesgo de ECV. Esto proporciona evidencia que respalda la utilidad de la progresión del espesor mioíntimal carotídeo como marcador del riesgo de ECV ⁽⁶⁾.

La fuerte asociación entre el aumento del espesor mioíntimal carotídeo y la enfermedad cardiovascular, demostrada por la medición de rutina del espesor mioíntimal carotídeo es útil para la detección de aterosclerosis subclínica en la práctica clínica.

El espesor mioíntimal carotídeo debe evaluarse teniendo en cuenta parámetros importantes como la estenosis arterial y las características y tamaño de la placa. Por tanto, la ecografía carotídea es una herramienta fundamental para evaluar el riesgo cardiovascular en entornos clínicos.

La principal ventaja de utilizar la medición ecográfica del espesor mioíntimal carotídeo en ensayos clínicos como resultado primario, evitando otros parámetros como infarto miocardio, accidente cerebrovascular y muerte, redundante en la reducción de costos de diagnóstico y seguimiento de variables más duras ⁽⁸⁾

Diabetes Mellitus y Enfermedad Arterial Periférica (EAP)

La diabetes mellitus (DM) es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular y se la considera un equivalente de enfermedad coronaria. Las complicaciones vasculares de la DM se dividen en microvasculares (neuropatía, nefropatía y retinopatía diabética) y macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica (EAP) ^(16,17).

La fisiopatología de la EAP en pacientes diabéticos es la misma que en los no diabéticos; sin embargo, la DM tiende a producir afección vascular más distal.

La investigación sugiere que EAP podría afectar a una mayor proporción de mujeres que hombres en países de bajos y medianos ingresos. Aunque factores como pobreza, industrialización e infecciones podrían influir en su desarrollo en tales entornos, el envejecimiento de la población y aumento de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como tabaquismo, diabetes mellitus e hipertensión, probablemente sean las fuerzas impulsoras más frecuentes⁽¹⁶⁾.

Además, la duración y la severidad de la DM se asocian con la presencia y la extensión de la EAP, del mismo modo que los sujetos diabéticos son más propensos a tener úlceras isquémicas, gangrena y amputación de extremidades inferiores que los sujetos no diabéticos. También los pacientes con DM que presentan EAP tienen mayor riesgo de sufrir un evento coronario agudo o un ictus. La resistencia a la insulina es importante en el desarrollo de la EAP, incluso en sujetos sin DM, pues incrementa el riesgo de EAP en un 40% al 50%. Del mismo modo, el débil control de la DM influye en la aparición de EAP, de forma que por cada 1% de incremento en la hemoglobina glicosilada, se produce un incremento del riesgo de EAP del 26%^(18,17).

Los pacientes con diabetes tipo 1 tienen mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis y complicaciones, como infarto de miocardio y enfermedad arterial periférica. El aumento del espesor de la pared carotídea y la disfunción de la arteria braquial son manifestaciones precoces y preclínicas de aterosclerosis. El marcador estándar de atención para la evaluación del control glucémico, la hemoglobina glicosilada, no se asocia con la aterosclerosis temprana. Se ha planteado la hipótesis que la métrica emergente del control glucémico, como el tiempo transcurrido en el rango objetivo (TIR), podría estar asociada con el engrosamiento carotídeo y la disfunción endotelial⁽⁷⁾.

Numerosos estudios han demostrado la relación entre la EAP y la DM. La prevalencia de diabetes en sujetos con EAP es alta^(17,18,19). Datos de la cohorte de Framingham reflejan que el 20% de los sujetos con síntomas de EAP eran diabéticos⁽²⁰⁾. Sin embargo, la presencia de EAP en sujetos con DM no es tan conocida por la mayor proporción de individuos asintomáticos que entre los no diabéticos, debido a que la presencia de neuropatía periférica puede alterar la sensibilidad al dolor y hace que la claudicación intermitente y la ausencia de

pulsos distales tengan menor valor diagnóstico en este grupo de sujetos debido a que el riesgo de claudicación intermitente es aproximadamente el doble en pacientes con diabetes que en personas sin diabetes.

Los estudios que han empleado el índice tobillo-brazo (ITB) demuestran una prevalencia de EAP en sujetos diabéticos en torno a un 20% al 30%. En España, Vicente y col. (2005) demostraron que la prevalencia de un ITB bajo en sujetos con DM fue bajo, 11,3%, mientras que el 18,8% tenía un ITB patológico ($<0,9$ o $>1,4$), en comparación con el 4,3% y el 7%, respectivamente, de los individuos sin DM. Tras el análisis multivariado, los únicos factores independientes fueron la edad y los años de evolución de la DM ⁽²¹⁾.

Diferentes estudios también han demostrado la utilidad de determinar el ITB como factor pronóstico. En este sentido, el *Fremantle Diabetes Study Phases II* (2020) evaluó la incidencia de EAP y su valor pronóstico en sujetos con DM. Se observó que la prevalencia de EAP era del 13,6% y la incidencia, del 3,7% por año durante el seguimiento. Se demostró que un ITB bajo se asociaba con mayor mortalidad cardíaca, con un incremento del riesgo del 67% ^(22,23)

De igual modo, el *PROactive Study* (2005) ⁽²⁴⁾ en el cual se valoró la pioglitazona vs placebo un agonista del receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ), y uno de los objetivos secundarios de eventos macrovasculares fue el mayor riesgo de revascularización de la pierna, en comparación con placebo. Sin embargo, los análisis post hoc del ensayo de investigación de revascularización con angioplastia o cirugía de derivación en diabetes tipo 2 (BARI-2D) se mostró más baja incidencia de enfermedad arterial periférica (nuevo ITB bajo $\leq 0,9$, extremidades inferiores con revascularización en comparación con el estudio de Dormandy y col. (2005) quienes demostraron que el 32,1% de los sujetos diabéticos tenían EAP (valorada mediante una escala de síntomas y el ITB $<0,9$), y que la EAP se relacionaba significativamente con mayor tasa del objetivo primario (combinado de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no fatal, ictus, síndrome coronario agudo, tratamiento intervencionista o quirúrgico de arterias coronarias o de las piernas y amputación por debajo del tobillo), con OR= 1,64 (1,44-1,86), del objetivo secundario (tiempo

hasta la muerte, infarto de miocardio no fatal o ictus), con OR= 1,46 (1,24-1,73) y de cada uno de los eventos por separado ⁽²⁴⁾.

La identificación de pacientes en riesgo de presentar un evento vascular debe ser un objetivo prioritario en atención primaria ya que es el nivel de atención sanitaria con mayor accesibilidad a la población general y en el que las estrategias de prevención primaria pueden ser más adecuadas. A pesar de las discrepancias en cuanto a la inclusión del ITB en las escalas de predicción del riesgo cardiovascular y aunque otros parámetros aportan mayor evidencia en este respecto se necesita una herramienta fácil de manejar que se pueda aplicar en la atención primaria para mejorar la sensibilidad de las escalas de riesgo utilizadas. Los resultados apoyan la incorporación del ITB como herramienta para ayudar a reclasificar el riesgo coronario y confirmar la mayor incidencia de eventos coronarios en pacientes con ITB patológica en los que el diagnóstico precoz es fundamental ⁽²⁰⁾.

Por lo tanto, es evidente que la correlación entre la EAP y la DM es frecuente, los sujetos con DM suelen tener peor evolución de su arteriopatía que los no diabéticos y que la EAP supone un incremento del riesgo cardiovascular en estos sujetos ⁽²⁵⁾. En este sentido, la *American Diabetes Association*, en 2003, recomendó determinar el ITB a todos los sujetos diabéticos mayores de 50 años y a los menores de 50 que tengan otro factor de riesgo adicional o una DM de más de 10 años de evolución. En caso de que la prueba sea normal, se debe repetir cada 5 años o cuando aparezcan síntomas o signos de EAP; si es positivo, se aconseja manejo terapéutico agresivo para disminuir el riesgo cardiovascular ⁽²⁶⁾.

El índice tobillo-brazo (ITB) es una prueba sencilla, de excelente reproducibilidad y barata para el diagnóstico de enfermedad arterial periférica; se define como el cociente entre la presión arterial sistólica a nivel del tobillo y de la arteria braquial izquierda o derecha ^(27,28). Estudios previos han demostrado que esta medida es útil para la detección precoz de la enfermedad arterial periférica y es también un indicador de aterosclerosis generalizada y el ITB anormalmente alto se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, contrariamente, un ITB >1,40 se utiliza como marcador de aumento de la rigidez vascular y calcificación arterial ⁽²⁹⁻³²⁾.

Hipertensión Arterial (HTA) y Enfermedad Arterial Periférica (EAP)

La HTA es el factor de riesgo cardiovascular más frecuente y se relaciona con la presencia de enfermedad cardiovascular, incluida la arteriopatía periférica, aunque el riesgo relativo (RR) de EAP es menor que con otros factores de riesgo como el tabaquismo o la DM. En el seguimiento de los pacientes de la cohorte de Framingham, los hipertensos tenían 2,5 veces más riesgo de tener EAP que los normotensos ⁽²⁰⁾.

A pesar de las discrepancias en cuanto a la inclusión del ITB en las escalas de predicción del riesgo cardiovascular como Framingham y REGICOR y aunque otros parámetros aportan mayor evidencia al respecto, se necesita una herramienta de fácil manejo que pueda aplicarse en atención primaria para mejorar la sensibilidad de las escalas de riesgo utilizadas. Los resultados de diferentes estudios apoyan la incorporación del ITB como herramienta para ayudar a reclasificar el riesgo coronario y confirmar la mayor incidencia de eventos coronarios en pacientes con enfermedad arterial periférica en los que el diagnóstico precoz es fundamental ⁽²⁰⁾.

Los valores normales del ITB se definen entre 1,00–1,30, demostrado por la relación de la presión sistólica del tobillo y la braquial. Cuando la presión sistólica de la arterial braquial es de 140 mmHg, la presión sistólica normal del tobillo es de entre 140 y 196 mmHg y la diferencia es >50 mmHg; tal aumento de la presión sistólica del tobillo no se considera importante en la clínica. Sin embargo, un estudio anterior mostró que el aumento de la presión sistólica del tobillo se asocia con aumento de la onda de pulso aórtica, ésta investigación observacional fue la primera en demostrar que el ITB normal-alto se asocia de forma independiente con aumento longitudinal de la presión arterial sistólica en sujetos sin hipertensión; la forma de onda de la presión sanguínea se amplifica a medida que viaja distalmente desde el corazón, lo que resulta en un aumento progresivo de la presión sistólica y un aumento potencial del ITB. Los reflejos y amplificación de la onda de pulso, los cambios en el grosor de la pared de los vasos y, en consecuencia, la rigidez contribuyen a la amplificación de la presión arterial sistólica ⁽³¹⁾.

Los mecanismos por los que la HTA favorece el desarrollo de arteriopatía periférica no están bien definidos. Alteraciones en la activación plaquetaria y la fibrinólisis, la disfunción endotelial y concentraciones anormales de factores homeostáticos pueden favorecer un estado de estrés oxidativo y el desarrollo de la respuesta inflamatoria que lleva a la formación de la placa aterosclerótica.

Los desequilibrios de las sustancias vasoactivos derivadas del endotelio, como el óxido nítrico o la endotelina, pueden causar aumento funcional de la rigidez arterial mediante el cambio del tono arterial, como así el aumento estructural producido por alteración en la organización de la pared media arterial con el consiguiente aumento de las células musculares, y la alteración de la composición de la matriz extracelular.

Con la HTA se produce un aumento de la presión arterial media y de las resistencias periféricas totales, que reflejan una reducción en el calibre arteriolar. También la mayor rigidez arterial y la alteración en el tiempo y en la amplitud de la onda de reflexión central hacen que aumente la presión arterial sistólica en sujetos con EAP.

Esta hipertensión sistólica aislada, la forma más común de HTA en ancianos, se debe típicamente a aumentos asociados con la edad en la rigidez aórtica que resultan en exceso de morbilidad y mortalidad. Una manifestación funcional importante de la rigidez arterial es la incapacidad progresiva de amortiguar los cambios cíclicos de la presión arterial generados por las contracciones cardíacas pulsátiles ⁽³²⁾.

Se demostró que la variabilidad a corto plazo de la presión arterial sistólica de 24 horas mostró una relación independiente y moderada con la rigidez aórtica en la hipertensión arterial ⁽³³⁾.

En resumen, en hipertensión la disfunción endotelial se asoció con la progresión de la rigidez arterial, aunque no se confirmó asociación inversa. El aumento de la rigidez arterial, en lugar de la disfunción endotelial, podría estar estrechamente asociada con la progresión del daño vascular aterosclerótico y el continuo disfunción endotelial-rigidez arterial-aterosclerosis puede ser significativo en la hipertensión ⁽³²⁾.

La mayoría de las placas ateroscleróticas en la circulación periférica tienden a aparecer en regiones en las que hay mayores fuerzas hemodinámicas (especialmente las fuerzas de cizallamiento). Estas zonas proaterogénicas suelen ser las bifurcaciones de las grandes arterias (carótidas, aorta y femorales) y el riesgo que aparezcan estas lesiones está aumentado en sujetos hipertensos ^(33,34).

Respecto a la fisiopatología de la hipertensión esencial, ésta se ha centrado constantemente en los vasos periféricos, principalmente arterias pequeñas y arteriolas más grandes, donde el diámetro de la luz como el componente medio de la pared se reducen significativamente, mostrando que afecta no solo a las arterias pequeñas y arteriolas de vasos periféricos, pero también arterias más grandes ⁽³⁴⁾.

Por tanto, en la hipertensión, la transmisión de presión pulsátil a la microcirculación aumenta, acrecentando el riesgo potencial de daño cerebral, el corazón y el riñón. Además, la presión del pulso elevada exacerba la enfermedad renal en etapa terminal, particularmente en hipertensos mayores. Con el aumento de la edad, el contenido de elastina del vaso las paredes disminuyen a lo largo de la red arterial y la rigidez arterial aumenta aún más debido a la presencia de material de pared rígido como el colágeno, pero también fibronectina, proteoglicanos y calcificación vascular. Ciertos genes, principalmente relacionados con la angiotensina y/o la aldosterona, afectan este proceso de envejecimiento y contribuyen al grado de rigidez arterial, que puede afectar de forma independiente tanto a las ondas de presión directas como a las reflejadas ⁽³⁴⁾.

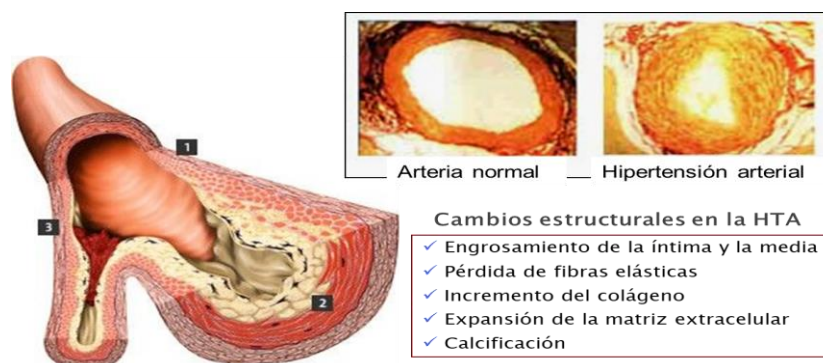


Figura 3: Remodelamiento vascular en la Hipertensión Arterial (*Gentileza: Prof. Dr. Raúl Breglia*).

Los estudios previos sobre EAP e HTA se han realizado en población general; sin embargo, cuando se analizan los resultados de los estudios de prevención secundaria, la relación entre EAP e HTA es aún mayor.

En este sentido, se realizaron diferentes estudios en los que se observó la relación ITB $<0,9$ y otros observaron un índice $>1,4$. Recientemente el estudio REGICOR (2017) destaca la importancia de identificar a las personas con un índice tobillo-brazo anormalmente alto (ITB $>1,4$) ya que tienden a tener un alto riesgo de eventos cardiovasculares fatales y un aumento de la mortalidad total, en él se rescató, que una población libre de eventos cardiovasculares, al inicio del estudio, se correlacionó con una baja prevalencia de ITB aumentado, mientras que la edad aumentada, sexo masculino y tratamiento de la diabetes se asociaron directamente, mientras que el tratamiento de la hipertensión y la enfermedad arterial periférica fueron inversamente asociados con la prevalencia de ITB $>1,4$; pero si se asoció con un mayor riesgo de todas las causas y mortalidad cardiovascular, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa en el modelo ajustado por diabetes. En comparación de otros estudios que evaluaron la relación un índice tobillo $<0,9$ en pacientes que habían sufrido al menos un evento coronario agudo, se halló una prevalencia de EAP del 39,8%; es interesante señalar que únicamente el 33% de los pacientes con un ITB bajo había presentado clínica de claudicación intermitente, lo que refleja la alta prevalencia de EAP subclínica en pacientes con cardiopatía isquémica aguda. En la rama del estudio de pacientes hipertensos, se demostró que la prevalencia de arteriopatía periférica es alta en este tipo de pacientes (42,6%) y que la EAP se relaciona con mayor mortalidad hospitalaria, mayor insuficiencia cardíaca tras el síndrome coronario agudo y mayor tasa combinada de mortalidad, insuficiencia cardíaca y angina ⁽³⁵⁾.

Tanto el ITB bajo como el alto se asocian con un aumento morbimortalidad por enfermedad cardiovascular en la población general. Esto también lo confirmaron Adragao y col. (2012) ⁽³⁶⁾ en su estudio que tanto bajo ($<0,9$) como alto ($>1,3$) la lesión arterial periférica se asoció de forma independiente con todas las causas y mortalidad por ECV en 219 pacientes en hemodiálisis, grandes datos del metaanálisis sugirieron que un ITB de 0,9 a 1,0

estaba asociado con mayor riesgo de eventos coronarios mayores, ECV y total mortalidad en la población general ⁽³⁶⁾.

Por lo tanto, teniendo en cuenta la alta prevalencia de EAP (sobre todo subclínica) en sujetos con HTA y su alto valor pronóstico, la medición del ITB debería ser sistemática, especialmente en los pacientes de prevención secundaria. Así lo reflejan las últimas guías de práctica clínica europeas de manejo de la hipertensión, en las que se recomienda la práctica de técnicas de cribado no invasivas para identificar anomalías en la estructura y la función de órganos diana relacionados con la HTA ⁽³⁶⁾.

Rigidez Arterial y Velocidad de la Onda del Pulso Carótido-Femoral (VOP)

La rigidez arterial se considera como un marcador biológico cada vez más importante en la valoración del riesgo cardiovascular y en la detección de enfermedad vascular incipiente y se ha demostrado en diferentes estudios que es un factor predictor independiente de mortalidad cardiovascular en población general, en ancianos, en hipertensos, en diabéticos y en pacientes afectados de insuficiencia renal crónica que los cambios en el volumen sistólico relacionados con la edad son mínimos en comparación con los cambios en la presión de pulso, esta misma se considera a menudo una medida sustituta de la rigidez arterial. Sin embargo, dado que la presión de pulso está determinada por la función cardíaca y arterial, un medio más preciso y confiable de evaluación de la rigidez arterial es la velocidad de la onda de pulso arterial (VOP), un parámetro que sólo depende de las propiedades arteriales. Se ha manifestado que la rigidez arterial medida por la VOP es un poderoso indicador relacionado con la morbimortalidad cardiovascular, dado que ésta es el resultado de un proceso degenerativo que afecta principalmente a la matriz extracelular de las arterias elásticas bajo el efecto del envejecimiento y los factores de riesgo. Los cambios en las proteínas de la matriz extracelular y en las propiedades mecánicas de la pared del vaso relacionadas con la rigidez arterial pueden activar varios mecanismos implicados también en el proceso de la aterosclerosis.

Por tanto, la rigidez arterial se perfila como un biomarcador tisular, al menos interesante, para la estratificación del riesgo cardiovascular y la estimación de la "edad biológica" del individuo ^(37,38,39).

Las reciente guía de la Sociedad Internacional de Hipertensión arterial y sus pautas prácticas (2020) refieren que normalmente se evalúan tres lechos vasculares para detectar daño de órgano blanco mediado por hipertensión arterial: 1. las arterias carótidas mediante ecografía carotídea para detectar la carga aterosclerótica y el grado de estenosis desde el reconocimiento del espesor miointimal a la placa y su severidad; 2. la aorta mediante la evaluación de la VOP carótido-femoral para detectar el endurecimiento de las arterias grandes; y 3. las arterias de las extremidades inferiores mediante la evaluación del ITB. Aunque existe evidencia que indica que los tres brindan un valor agregado más allá de los factores de riesgo tradicionales, *actualmente no se recomienda su uso rutinario a menos que esté clínicamente indicado*, es decir, en pacientes con síntomas neurológicos, hipertensión sistólica aislada o sospecha de enfermedad arterial periférica, respectivamente postulan la valoración de la rigidez arterial, junto con EIMC y el ITB como marcadores de estado vascular. Cualquier alteración en las mismas define una situación de vasculopatía que dispara al alza la valoración concreta del riesgo ⁽⁴⁰⁾.

Es un hecho demostrado que la edad, la aterosclerosis y la presencia de determinadas patologías disminuyen la elasticidad de las arterias, por lo que la medida de su rigidez es cada vez más importante a la hora de hacer una valoración de riesgo cardiovascular. Actualmente existen múltiples métodos de estimación de la rigidez arterial. Los más usados, los no-invasivos, están basados en medidas locales, regionales o sistémicas. La medida directa de la rigidez local generalmente se realiza mediante sistemas de "echotracking", es decir, midiendo *in situ* las diferencias de diámetro arterial durante el paso de la onda de flujo actualmente se utilizan otras herramientas diagnósticas que están en su validación. Las medidas de rigidez arterial son herramientas emergentes para la evaluación de riesgos y estratificación por hipertensión y enfermedad cardiovascular (CVD). La VOP carótido-femoral es una medida establecida de la rigidez arterial central. Otras medidas de VOP incluyen el tobillo femoral, una medida de rigidez

periférica, y VOP braquial-tobillo, una medida compuesta de central y rigidez periférica. Las medidas compuestas de VOP no se han examinado adecuadamente o comparado (41,42).

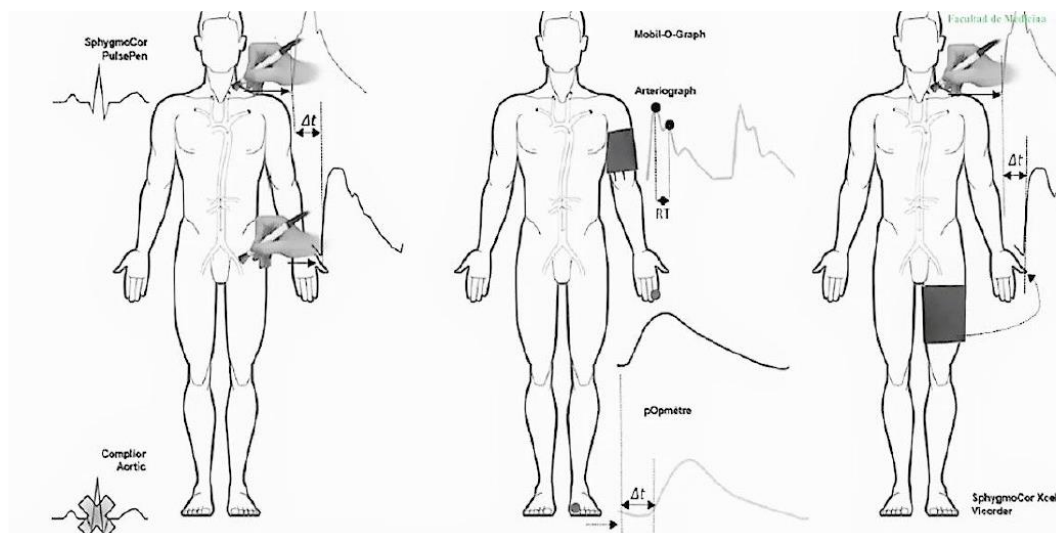


Figura 4. Representación gráfica de dispositivos actualmente disponibles para la medición de la velocidad de la onda del pulso, revisión exhaustiva de la validación de los estudios Tomado de: *Milany col (2019)*.

Un **criterio de valoración sustituto es un biomarcador** que pretende sustituir un criterio de valoración clínico, estos cambios se detectan antes y a un costo menor que los criterios de valoración clínicos (p. ej. morbimortalidad). Por lo tanto, el diagnóstico y los ensayos clínicos son facilitados. Se espera que un criterio de valoración sustituto prediga beneficio/daño o falta del mismo, basado en datos epidemiológicos, terapéuticos, evidencia fisiopatológica u otra evidencia científica. Con el fin de ser considerado como un "criterio de valoración sustituto" de los eventos cardiovasculares, un biomarcador debe satisfacer varios pasos. Además de los criterios antes mencionados, un biomarcador debe ser relativamente fácil de medir, de una manera no invasiva, de acuerdo con un protocolo bien definido y la métrica obtenida debe distinguir personas en riesgo, con el fin de que se considere adecuado para su uso en la práctica clínica, así como su potencial para la guía de tratamiento (43).

La consecuencia más importante del aumento de la rigidez arterial radica en que la onda del pulso viaja a mayor velocidad, y esto se aplica a la onda que se

refleja en la periferia y vuelve al corazón. A mayor velocidad, la onda reflejada llega antes, y caerá sobre la sístole de la onda que se está produciendo, elevando la presión sistólica y la impedancia del VI, la poscarga. Esta característica tiene implicancias fisiopatológicas de extrema importancia ⁽⁴³⁾.

La amplitud de la onda del pulso es distinta en aorta o arterias periféricas. En jóvenes, dada la mayor elasticidad, la onda sistólica es más elevada y la caída diastólica es mayor en la periferia que en aorta. Es decir, en jóvenes la onda del pulso periférica es más elevada que la onda de presión central ⁽⁴⁴⁾.

Dado que en el anciano la rigidez y velocidad es mayor, se aumenta el pico sistólico central, que es de mayor amplitud, similar a la onda de presión que se observa en la periferia. Es decir, en el anciano la onda del pulso es similar en aorta y periferia. La presión central aórtica tiene mayor implicancia fisiológica. La presión sistólica central incrementa el estrés, la que genera hipertrofia y falla del VI. Además, eleva la demanda de O₂. Por otro lado, la presión diastólica central determina el flujo coronario, que se limita más aun en casos de estenosis coronarias ⁽⁴⁴⁾.

Existe un creciente interés en traducir los valores de la VOP a una “edad vascular”, ya que este biomarcador está altamente correlacionado con la edad cronológica. Este concepto implica que una medición de la VOP podría servir como valor de referencia para un hipotética “edad arterial fisiológica”, derivada de una población de referencia. Además, se ha demostrado que la correlación “corazón-edad” podría ser más eficaz que detectar un porcentaje absoluto de riesgo para motivar a las personas a reducir su riesgo cardiovascular. Esto significa que también puede haber una ventaja del enfoque con el criterio de “edad vascular” ⁽⁴⁴⁾.

Respecto a la medida regional del grado de rigidez arterial, la más utilizada es la velocidad de onda del pulso aórtica (VOPa), que precisa básicamente de 2 variables: la distancia entre dos puntos de la arteria y el tiempo que tarda la onda de pulso en recorrerlos. Específicamente, la VOP es una medida simple, no-invasiva, robusta y reproducible, demostrando en estudios epidemiológicos un valor predictivo independiente para eventos cardiovasculares, por lo que se considera el “*gold-standard*” de la medida de rigidez arterial ^(38,45).

La medida de la VOP se realiza dividiendo la distancia (del punto carotídeo al punto femoral) entre el llamado tiempo de tránsito (tiempo entre el inicio de las ondas de pulso en cada localización). Entonces $VOP = D \text{ (metros)} / \Delta t \text{ (segundos)}$. Un aumento de 1 m/s en la VOP aórtica corresponde a un aumento del riesgo ajustado por edad, sexo y factor de riesgo de 14% y 15% de eventos cardiovasculares y mortalidad, respectivamente. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen 140 millones de personas con diabetes mellitus, que constituye el 2,5% de la población mundial. Se estima que esta cifra se elevará a 300 millones durante los próximos 25 años. Una complicación común en el paciente diabético es la afección vascular representada por el daño de la microcirculación. Es así como, más del 25% de los ingresos hospitalarios de personas con diabetes está asociado con patologías arteriales, que constituye una causa importante de morbilidad y discapacidad, originando un gran impacto económico y social en nuestro sistema de salud ⁽⁴⁵⁾.

En vista de la gran importancia que implica el reconocimiento temprano de las complicaciones vasculares en estos enfermos de diferentes causas etiológicas y en casos asociadas, con miras a un mejor tratamiento, y considerando la muestra de pacientes con estas patologías que se atienden en los Servicios respectivos del Hospital Escuela Universitario (Hospital Nacional de Clínicas), se planificó este estudio, con los siguientes objetivos.

OBJETIVO GENERAL

Estudiar la enfermedad aterosclerótica y el estado de rigidez arterial (a través de métodos no invasivos ultrasónicos en grupos de riesgo cardiovascular).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Evaluar la velocidad de la onda de pulso en su técnica recomendada por expertos y nuestra modificación (evaluación de ambos hemisferios) en los grupos de estudio.
- b) Comparar los resultados obtenidos con los diferentes métodos no invasivos ultrasónicos para la evaluación del estado arterial.
- c) Relacionar los datos obtenidos en el grupo con riesgo cardiovascular y sin riesgo cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, transversal.

Población- Muestra

En un muestreo no probabilístico, se seleccionaron datos de 127 pacientes consecutivos entre 40 y 65 años, de ambos sexos, discriminados en dos grupos. Por tratarse de pacientes consecutivos, la población conformó la muestra del estudio.

Muestra del estudio:

- Grupo problema: 93 pacientes con factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus -DBT-, hipertensión arterial -HTA-, Obesidad).
- Grupo control: 34 pacientes sin factores de riesgo cardiovascular (sin DBT, sin HTA, sin obesidad, ni Tratamientos previos).

Lugar:

Servicio de Cardiología del Hospital Nacional de Clínicas, Departamento de Técnicas no Invasivas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Período de reclutamiento:

Dos años (2018-2019).

Criterios de inclusión:

- Ambos sexos.
- Edad entre 40 y 65 años.
- Con o sin factores de riesgo cardiovascular.

Criterios de exclusión:

- Comorbilidades no relacionadas a riesgo cardiovascular.
- Los pacientes con enfermedades valvulares.
- Los individuos con arritmias.
- Dificultad en la visualización de las arterias carótidas y mala ventana acústica paraesternal y ápex.

Metodología:

Para relevar la información se utilizaron cuestionarios ad hoc estandarizados para obtener datos sobre variables sociodemográficas y de estilo de vida, y sobre los antecedentes y tratamientos previos para: *diabetes mellitus*, hipertensión arterial e hipercolesterolemia.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les confeccionó una ficha con los datos catastrales correspondientes, como así también se realizó electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, ecocardiograma bidimensional, ecocardiograma Doppler; para evaluar: función sistólica, diastólica, masa ventricular izquierda y geometría ventricular izquierda, aurícula izquierda y función tisular ventricular tanto izquierda como derecha.

A su vez, por técnicas Doppler se determinaron valores de Índice Tobillo-Brazo (ITB), Velocidad de Onda de Pulso carótido-Femoral (VOP) (método convencional sugerido por consenso expertos y nuestro método modificado) y Eco Doppler carotideo con la determinación: espesor íntimo medio carotídeo (EIMC).

Para ello se utilizó un equipo ultrasónico PHILIPS HD 11 XE con los siguientes transductores:

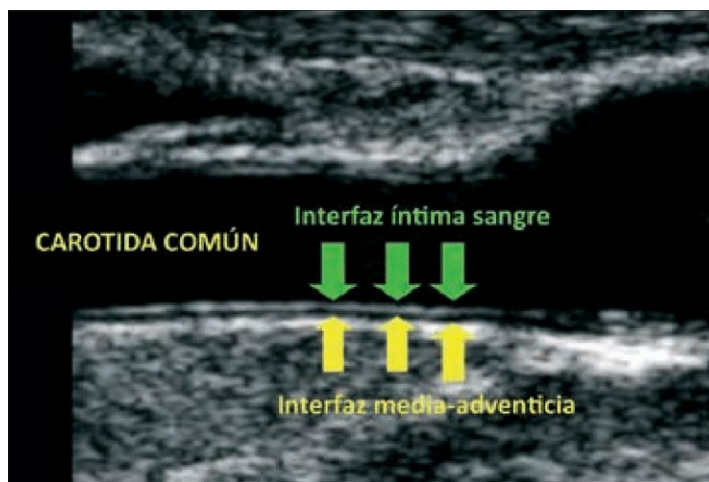
- Para el Ecocardiograma bidimensional y Doppler se utilizó un equipo Philips HD 11 XE con su sonda de ultrasonido de matriz sincronizada S4-2 con un rango de frecuencia 2 a 4 Mhz.
- Para la realización de las otras determinaciones, VOP y espesor íntimo media carotídeo (EIMC) se utilizó una sonda transductora



L12-3 de características linealARRAY de banda ancha con un rango de frecuencia de 3 a 12 Mhz, sincronizado al ECG en una derivación y visor de frecuencia cardíaca.

- Y para la determinación de los valores de ITB se utilizó Doppler lineal con transductor vascular con un rango de frecuencia de 8 Mhz SONOLINE B LCD con altavoz incorporado de retro iluminación.

Determinación del Espesor Íntima-Media carotídeo (EIMC)

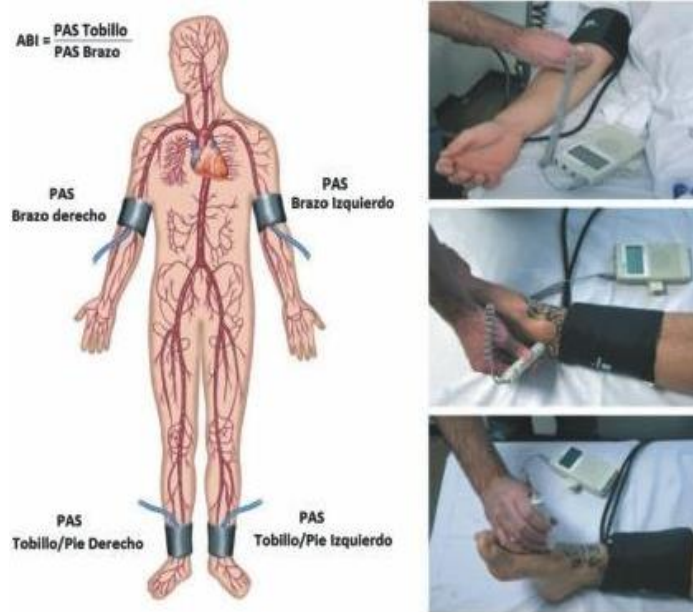


Se coloca al paciente en decúbito dorsal, con la cabeza extendida, siguiendo el axis del cuerpo. Los estudios son realizados por el mismo operador, autor de este trabajo. El

haz ultrasónico se dirigirá en un eje perpendicular a la arteria carótida y se ampliará la imagen para discriminar claramente dos líneas, una correspondiente a la interfaz íntima-sangre y la otra a la interfaz media-adventicia. El EIMC se mide como la distancia máxima entre esas dos líneas. Las determinaciones se realizan en la carótida común, a 1 cm del bulbo, bifurcación o bulbo carotídeo y carótida interna proximal, se evalúa de varias formas, variando en el lado tanto en arteria carótida izquierda, arteria carótida derecha o ambos, siguiendo criterios convencionalmente establecidos⁽⁴⁶⁾, nosotros obtenemos las mediciones en ambos lados y en los tres segmentos descritos anteriormente. La presencia de placa carotídea (marcador de severidad de aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria) se define como una prominencia focalizada $\geq 50\%$ respecto de las paredes vecinas, con un espesor superior a 1 mm, buscando la presencia de las mismas en ambas carótidas (de allí ausencia, presencia unilateral, o presencia bilateral)^(47,48,49).

Determinación del Índice Tobillo-Brazo (ITB)

La medición del ITB se realiza mediante la sonda transductora antes mencionada. Luego que el paciente se encuentre en posición de decúbito supino durante 5 min, se mide la presión arterial sistólica (PAS) de ambos brazos y se

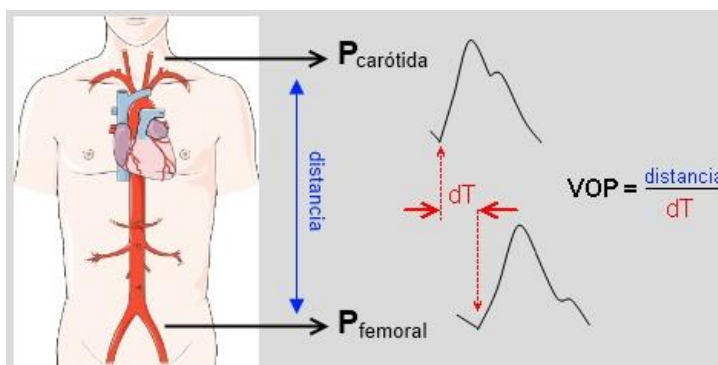


selecciona para el cálculo del ITB (denominador) el valor más alto.

Posteriormente se mide en cada pierna la PAS en las arterias tibial posterior y pedia, tomando como referencia para el cálculo del ITB individual de cada pierna (numerador) el valor más alto (ya fuese de la pedia o la tibial posterior). Se

registra el ITB tanto de la pierna izquierda como de la derecha, considerándose, con fines de valoración del riesgo cardiovascular global del paciente, el valor más bajo de los 2 lados. Se define ITB bajo cuando su cifra es $\leq 0,9$. Teniendo en cuenta la posible relación de un ITB elevado ($>1,3$) con una arteria de pared rígida, incompresible, afectada de aterosclerosis, cuya presencia se ha asociado con un peor pronóstico, los valores de ITB $>1,3$ serán anormales. Por tanto, se establecen las siguientes categorías de ITB: a) bajo, $\leq 0,9$; b) normal, $0,9-1,3$; c) alto, $>1,3$, y d) patológico, $<0,9$ o $>1,3$ ⁽²³⁾.

Determinación de la velocidad de la onda de pulso Carótido-Femoral (VOP)



Con el paciente en decúbito dorsal, con la cabeza extendida, siguiendo el axis del

cuerpo en reposo luego de 1 hora se procede. **El método convencional** (sugerido por consenso de expertos) para obtener la velocidad de la onda del pulso consiste en medir el retardo de la onda de presión transmitida entre dos puntos separados por una distancia conocida (denominado TT **tiempo de transito**) De esta manera, se cuantifica el tiempo que necesita la onda del pulso para recorrer un trayecto arterial determinado, su velocidad se registra en metros por segundo (m/s). Las mediciones arteriales se realizan secuencialmente primero en la carótida primitiva e interna y luego en femoral proximal, las mediciones deben realizarse preferentemente en las arterias carótida común y femoral común derechas, y para medir el retardo se toma la onda R del ECG simultáneo como referencia para sincronizar las señales. El intervalo temporal entre las ondas visualizada por Doppler se mide al comienzo de las mismas, ya que éstos corresponden al inicio de la eyección donde la posibilidad de reflexiones se considera nula, debiéndose el retraso sólo a la propagación de la onda. Las señales adquiridas por el Doppler espectral se digitalizan y se analizan las imágenes en forma de datos numéricos en el mismo equipo ecocardiográfico para luego adquirir las mismas en papel térmico y mantener estas mismas adquisiciones en soporte de la memoria del equipo. Se utiliza el trayecto carótido-femoral (**distancia** el otro componente de la formula) y su longitud para establecer, en la forma convencionalmente aceptada, midiendo la distancia entre los puntos de apoyo de los transductores con la utilización de una cinta métrica. La VOP se calcula en 3 a 5 latidos y luego se promedian los valores obtenidos (en los puntos anatómicos mencionados anteriormente (en carótida primitiva, carótida interna y en femoral proximal), del hemicuerpo derecho para varios ciclos cardíacos ⁽³⁸⁾. El valor normal determinado por las directrices para la VOP es 10 m/s, que aumenta en estados alterados (aumento de la rigidez arterial) ^(47,50).

Nosotros realizamos modificaciones técnicas sobre la recomendación de consenso de expertos ^(47,50): 1° realizar reposo de una hora (recomendación 10 minutos) 2° realizar en ambos hemicuerpos y agregar una medición extra en region de bulbo o bifurcacion carotídea, luego obtener un promedio, como asi comparar entre hemicuerpos (recomendación: realizar las mediciones carótida común, carótida interna y femoral derecha).

Ecocardiograma



Es una técnica de imagen por ultrasonido, permite valorar la anatomía y función cardíaca. Su ventaja es que no utiliza radiación, puede repetirse si es necesario ⁽⁵¹⁾.

La anatomía y la función se valoran en 2 y 3 dimensiones, y en el

modo M, a saber ⁽⁵¹⁾:

- Ecocardiografía 2-D (bidimensional): para visualizar estructuras y analizar su movilidad en tiempo real.
- Ecocardiografía 3-D (tridimensional): Analiza la anatomía cardíaca en 3 dimensiones.
- Ecocardiografía modo M: es la más simple, es útil para la medición de estructuras cardíacas (aurículas, ventrículos, tabique).
- El estudio de los flujos intracardíacos se valora utilizando el método Doppler:
 - Doppler espectral: para valorar y medir los flujos a través de las cámaras del corazón y de las válvulas.
 - Doppler pulsado: para valorar y medir el flujo sanguíneo en un punto determinado de las cámaras.
 - Doppler continuo: es la suma de las velocidades que encuentra, permite analizar el registro de los flujos a velocidades altas.
 - Doppler color: emplea una gama de colores para designar la dirección y la velocidad del flujo sanguíneo.

Análisis estadístico

El análisis de los datos para responder a los objetivos propuestos consistió en la descripción de las variables mensurables a partir de sus medidas de resumen y la descripción de las variables categóricas a partir de la distribución de sus frecuencias (Test de Fisher). Las asociaciones entre grupos se efectuaron a

partir de la prueba T de student en el caso de distribución normal y cuando la distribución no lo fue se utilizó el test Mann-Whitney, se trabajó con un nivel de confianza del 95%, un valor de $p < 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo y se empleó el software InfoStat® UNC para el análisis estadístico.

Aspectos Éticos:

El estudio se realizó de conformidad con la resolución 221/2018 del RHCD (resolución del Honorable Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Médicas), y del Comité de Ética e Investigación del Hospital Nacional de Clínicas dependiente de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

RESULTADOS

La distribución de la muestra analizada según sexo se muestra en la figura 5, se pudo observar una leve prevalencia del sexo femenino.

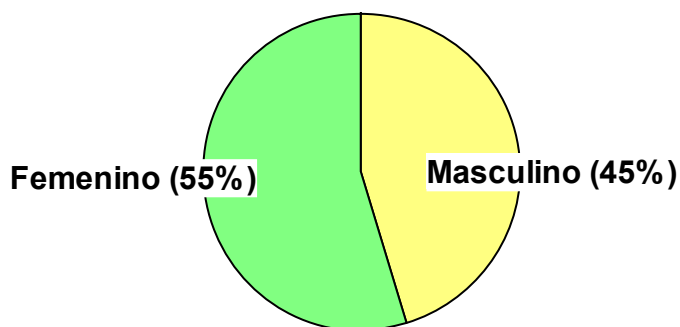


Figura 5: Distribución de la muestra analizada según sexo. Los valores se representan en frecuencias y porcentaje de casos. (n=127).

Al analizar la media de edad del total de pacientes incluidos en el estudio se observó un valor de $55,73 \pm 6,13$ años. Siendo similar tanto en varones como en mujeres ($56,16 \pm 0,81$ vs $55,49 \pm 0,73$; $p=0,5411$).

La población en estudio fue dividida metodológicamente en dos grupos de riesgo, control (n=34; 27%) y problema (n=93; 73%). A continuación, en la tabla 1 se cuantifican valores para las variables demográficas y clínicas de los grupos de riesgo, de igual manera para las variables antropométricas en la tabla 2.

Tabla 1: Distribución de variables demográficas y clínicas de los casos analizados según grupo de riesgo (n=127)

Variables	Control (n=34)	Problema (n=93)	Valor p
Edad	53,56±6,41 (r:40-65)	56,60±5,85 (r:40-65)	0,0127
Sexo femenino	20 (59%)	50 (54%)	0,6151
Sexo masculino	14 (41%)	43 (46%)	0,6151
Diabetes	0 (0%)	39 (42%)	-
Hipertensión Arterial	0 (0%)	81 (87%)	-
Tratamiento previo	0 (0%)	47 (51%)	-
Tabaquismo	23 (68%)	36 (39%)	0,0036
Dislipidemia	6 (18%)	48 (52%)	0,0005

Referencias: n= número de casos. Nota: $p < 0,05$ surge de la comparación entre grupos (Control vs problema). Software InfoStat UNC®.

Entre las variables analizadas en la tabla 1, se observaron diferencias estadísticamente significativas para edad (grupo problema vs control; $53,56 \pm 6,41$ vs $56,60 \pm 5,85$, $p=0,0127$), tabaquismo (grupo control; $p=0,0036$) y para dislipidemia (grupo problema; $p=0,0005$)

Tabla 2: Distribución de variables antropométricas de los casos analizados según grupo de riesgo (n=127)

Variables	Control (n=34)	Problema (n=93)	Valor p
Índice de masa corporal			
Normopeso	34 (100%)	0 (0%)	-
Sobrepeso	0 (0%)	44 (47%)	-
Obesidad 1	0 (0%)	29 (31%)	-
Obesidad 2	0 (0%)	5 (5%)	-
Obesidad 3	0 (0%)	15 (16%)	-

Referencias: n= número de casos; DE: desvío estándar; IMC: índice de masa corporal. Nota: $p < 0,05$ surge de la comparación entre grupos (Control vs problema). Software InfoStat UNC®.

Entre las variables antropométricas (tabla 2), se observaron diferencias estadísticamente significativas para el grupo problema en las variables índice de masa corporal ($26,54 \pm 5,15$ vs $31,95 \pm 6,67$; $p < 0,0001$) (figura 6) y perímetro de cintura ($83,15 \pm 12,41$ vs $99,47 \pm 13,29$; $p < 0,0001$) (figura 7).

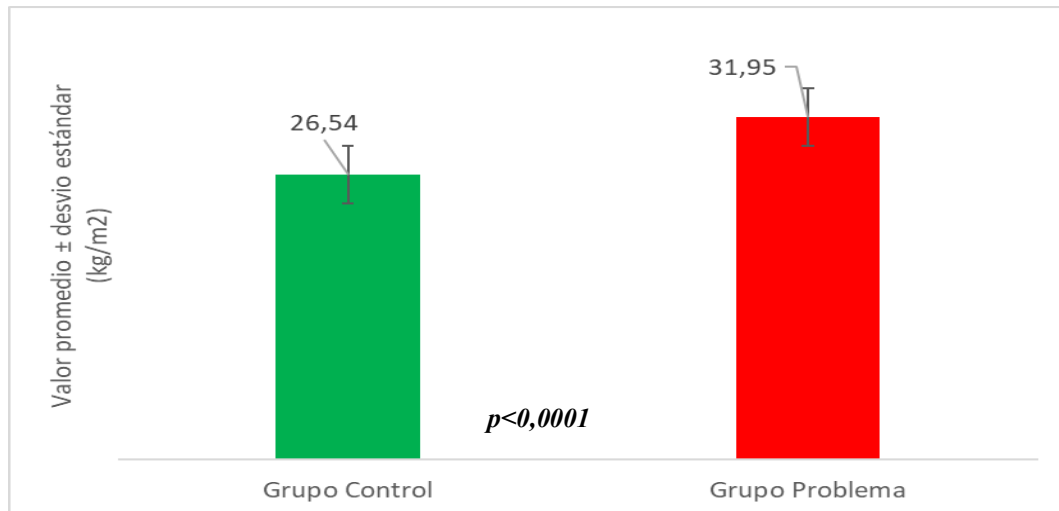


Figura 6. Distribución de la muestra según valores de índice de masa corporal y grupo. Los valores se expresan las medias y desvío estándar en cada grupo. $p < 0,05$: surge de la comparación de medias entre grupos (control vs problema). (n=127).

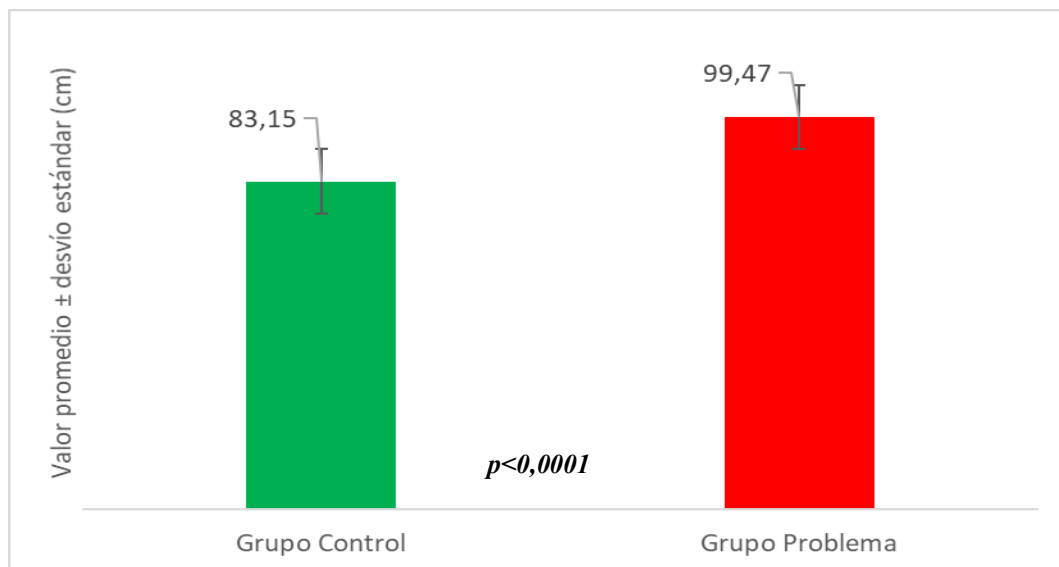


Figura 7. Distribución de la muestra según valores de perímetro de cintura y grupo. Los valores se expresan las medias y desvío estándar en cada grupo. $p < 0,05$: surge de la comparación de medias entre grupos (control vs problema). (n=127).

A continuación, se analizaron las variables ultrasónicas: índice tobillo-brazo, espesor intima medio carotideo (EIMC) y VOP (figuras 8, 9, 10 y 11).

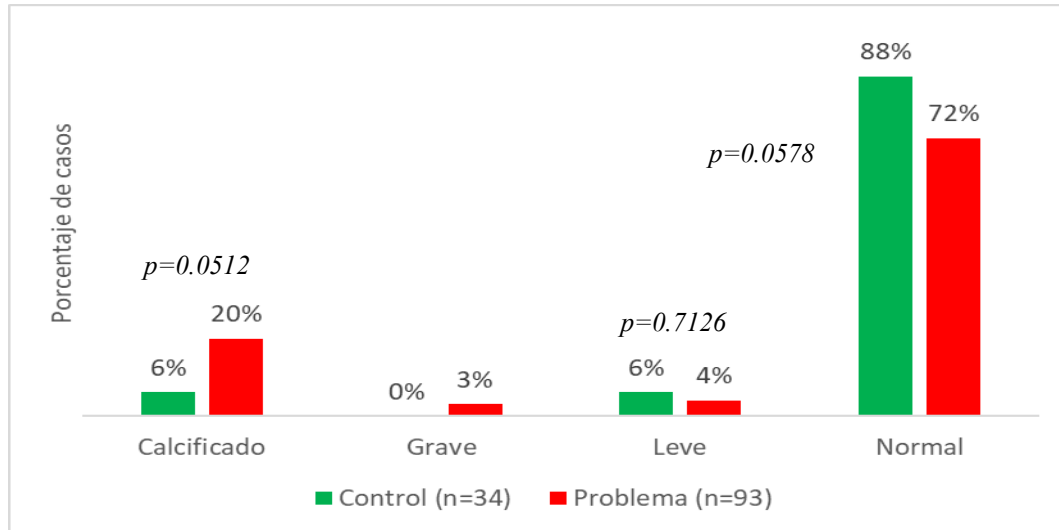


Figura 8: Distribución de la muestra según valores de índice tobillo-brazo y grupo. Los valores se expresan en porcentaje de casos en cada grupo. $p < 0,05$: surge de la comparación de medias entre grupos (control vs problema). *Valores de ITB: normal entre 0,9 y 1,3 leve: 0,7-0,9 moderado: 0,5-0,7 grave: $< 0,5$ calcificado: $> 1,3$. (n=127).*

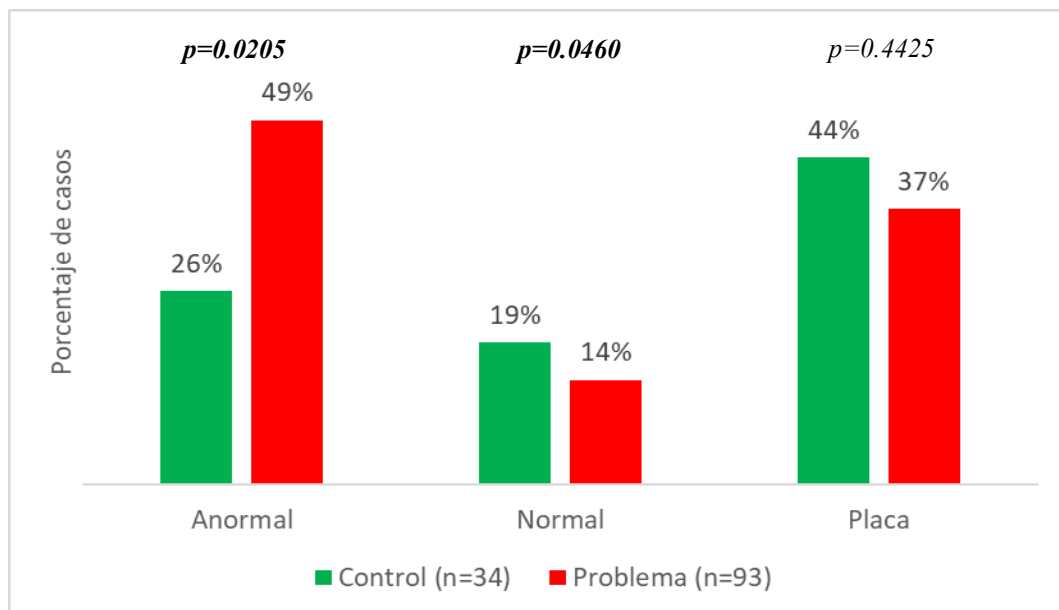


Figura 9. Distribución de la muestra según valores de espesor íntima-media carotídea y grupo. Los valores se expresan en porcentaje de casos en cada grupo. $p < 0,05$: surge de la comparación de medias entre grupos (control vs problema). *Valores del espesor miointimal carotídeo: normal hasta 0,9 mm aumentada o anormal: 0,9 mm a 1,4 mm; placa carotídea: $> 1,4$ mm (n=127)*

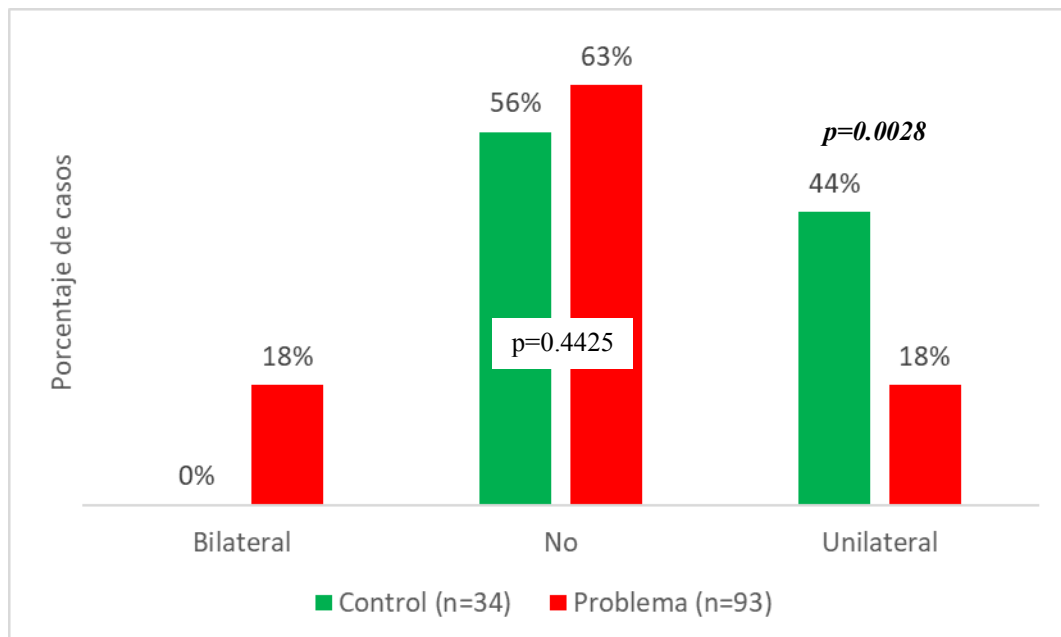


Figura 10. Distribución de la muestra según presencia de placa de ateroma y grupo. Los valores se expresan en porcentaje de casos en cada grupo. $p < 0,05$: surge de la comparación de medias entre grupos (control vs problema). (n=127)

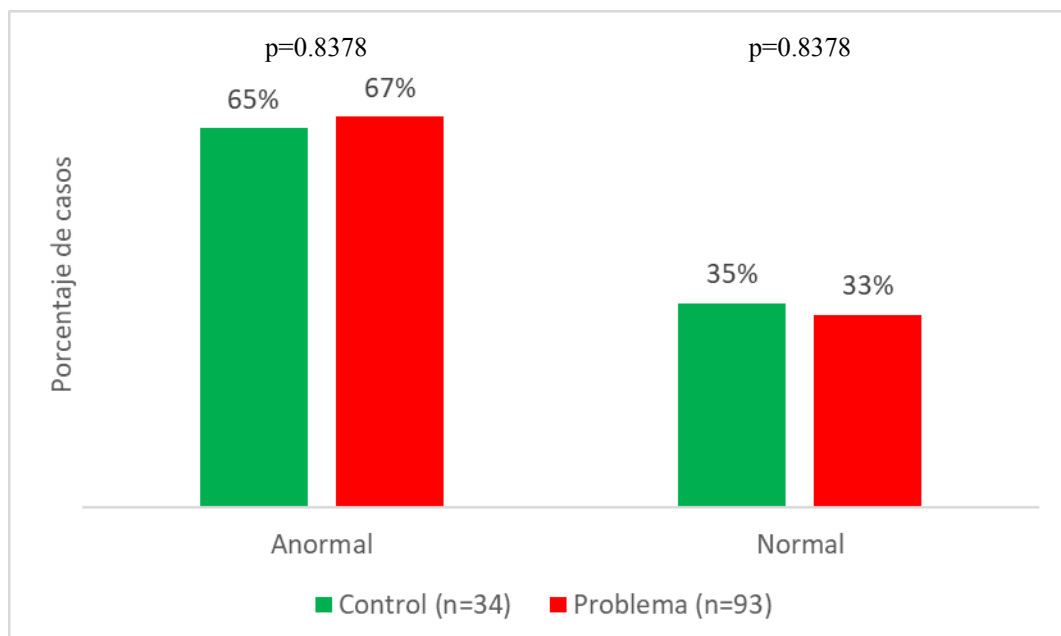


Figura 11. Distribución de la muestra según valores de VOP. Los valores se expresan en porcentaje de casos en cada grupo. $p < 0,05$: surge de la comparación de medias entre grupos (control vs problema). (n=127)

Respecto a las variables ultrasónicas se pudo observar diferencias estadísticamente significativas (problema vs control) para el espesor miointimal carotídeo anormal ($p=0,0205$) (figura 9) y presencia de placa de ateroma unilateral ($p=0,0028$) (figura 10). En relación a la velocidad de pulso, se comparó en ambos grupos los valores promedios donde no se obtuvo significación (figura 11).

Al realizar comparaciones separadamente; se pudo observar que no hubo diferencias significativas entre VOP izquierda vs derecha (tabla 3) en el grupo problema vs control (figura 12).

Tabla 3: Distribución de la variable ultrasónica velocidad de onda de pulso carótido-femoral de los casos analizados según grupo de riesgo y hemicuerpo ($n=127$)

Variable	Control (n=34)	Problema (n=93)	Valor p
VOP izquierda	10,35±3,41	10,81±3,45	0,474
VOP derecha	9,03±2,05	10,31±4,22	0,143

Referencias: n=número de casos; VOP: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. Nota: $p < 0,05$ surge de la comparación entre grupos (control vs problema) (test Mann-Whitney). Software InfoStat UNC®.

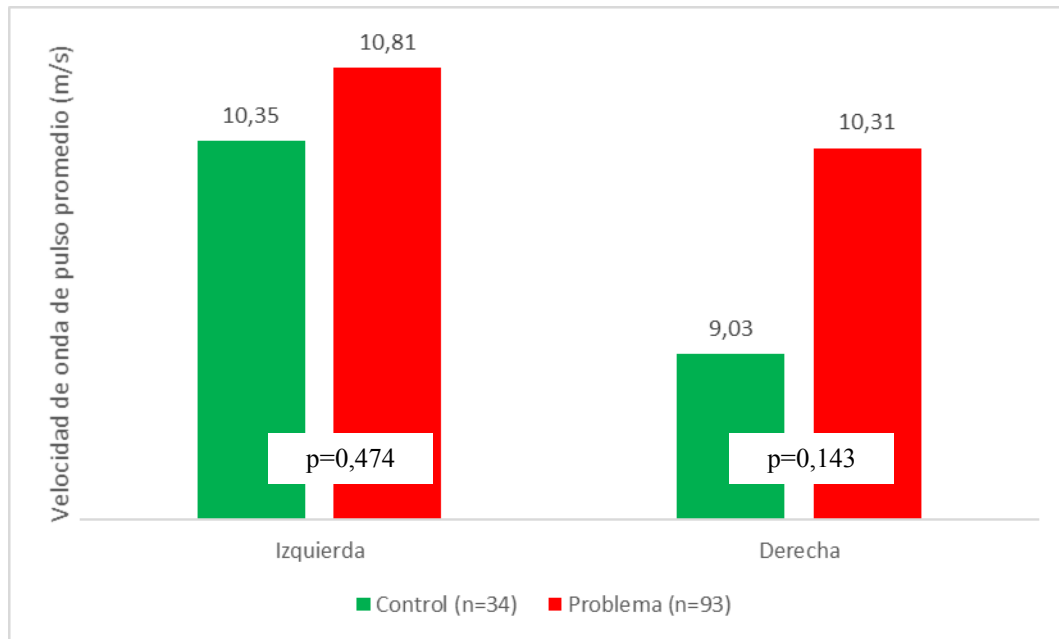


Figura 12: Distribución de la variable ultrasónica velocidad de onda de pulso carótida-femoral promedio de los casos analizados según grupo de riesgo y hemicuerpo. Los valores se expresan en metros promedio por segundo. $p < 0,05$: surge de la comparación de medias entre grupos (control vs problema). (n=127)

A continuación, se analizaron los valores ecocardiográficos (figura 13: fracción de eyección), (figura 14: volumen de aurícula izquierda, (figura 15: masa del ventrículo izquierdo) y (figura 16: remodelado del ventrículo izquierdo); el análisis posterior de la masa del ventrículo izquierdo no mostró diferencias estadísticamente significativas en la comparación de valores promedio control vs problema ($96,47 \pm 33,88$ vs $106,57 \pm 33,31$; $p: 0,184$) (tabla 4).

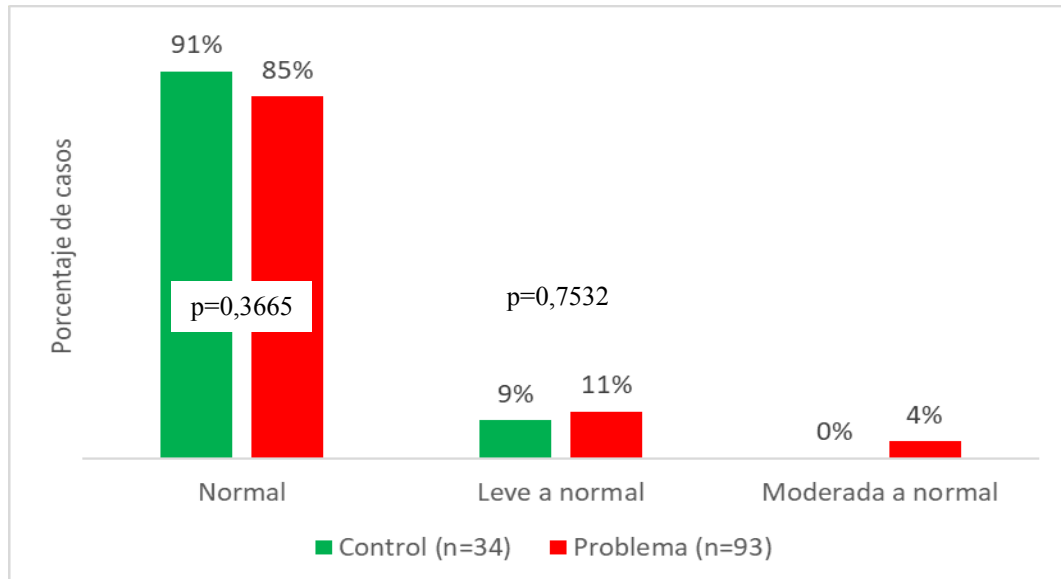


Figura 13: Distribución de la variable ecocardiográfica fracción de eyección de ventrículo izquierdo de los casos analizados según grupo de riesgo. Los valores se expresan en porcentaje de casos en cada grupo. $p < 0,05$: surge de la comparación de medias entre grupos (control vs problema). (n=127)

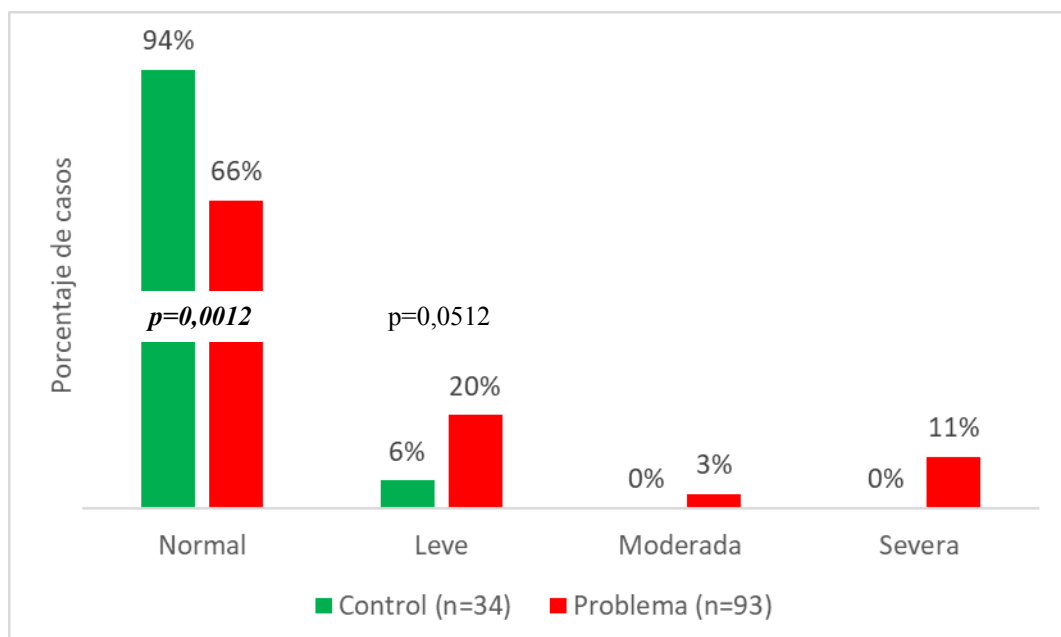


Figura 14: Distribución de la variable ecocardiográfica volumen de aurícula izquierda de los casos analizados según grupo de riesgo. Los valores se expresan en porcentaje de casos en cada grupo. Los valores se expresan en porcentaje de casos en cada grupo. $p < 0,05$: surge de la comparación de medias entre grupos (control vs problema). (n=127)

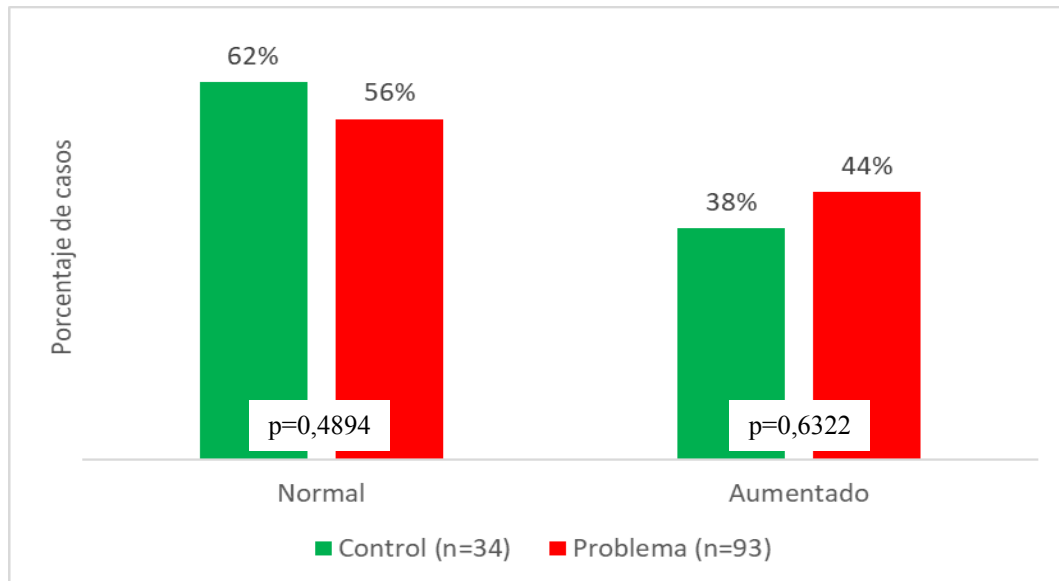


Figura 15: Distribución de la variable ecocardiográfica masa de ventrículo izquierdo de los casos analizados según grupo de riesgo. Los valores se expresan en porcentaje de casos en cada grupo. Los valores se expresan en porcentaje de casos en cada grupo. $p < 0,05$: surge de la comparación de medias entre grupos (control vs problema). (n=127)

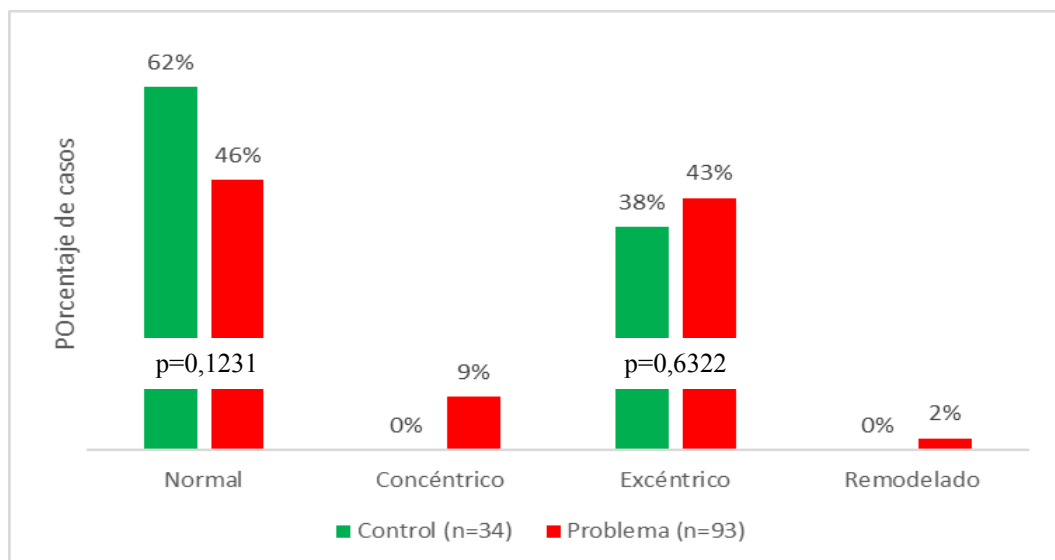


Figura 16: Distribución de la variable ecocardiográfica remodelado de ventrículo izquierdo de los casos analizados según grupo de riesgo. Los valores se expresan en porcentaje de casos en cada grupo. Los valores se expresan en porcentaje de casos en cada grupo. $p < 0,05$: surge de la comparación de medias entre grupos (control vs problema). (n=127)

Tabla 4: distribución de variable ecocardiográfica, masa del ventrículo izquierdo, de los casos analizados según grupo de riesgo (n=127)

	Control (n=34)	Problema (n=93)	Valor p
Media ± D.E.	94,47 ± 33,88	106,57 ± 33,31	0,184

Referencias: n= número de casos; DE: desvío estándar. Nota: $p < 0,05$ surge de la comparación entre grupos (control vs problema) (test Mann-Whitney). Software InfoStat UNC®.

Luego al correlacionar las variables ultrasónicas significativas en la evaluación del estado arterial se pudo observar que en pacientes PROBLEMA la relación VOP y espesor miointimal carotideo:

- VOP anormal, el 83,7% con carótida anormal (espesor miointimal carotideo aumentado; $p=0,040$).
- VOP normal, tuvieron carótida anormal el 70,8% ($p=0,0004$).

Seguidamente, en pacientes PROBLEMA (relación ITB, VOP y espesor miointimal carotideo):

- VOP e ITB normales, el 80% carótida anormal ($p=0,023$).
- VOP anormal e ITB normal, el 80% con carótida anormal ($p=0,031$).

En pacientes PROBLEMA la relación VOP y Ecocarotideo mostró:

- VOP anormal con Fracción de Eyección normal y carótida anormal (espesor miointimal carotideo aumentado) ($p=0,0215$).
- VOP anormal con Aurícula Izquierda normal tuvieron carótidas anormales el 89,7% ($p=0,0210$).

- VOP normal con Fracción de Eyección normal con carótida anormal el 88,9% ($p=0,0302$).
- VOP normal con Aurícula Izquierda normal con carótidas anormales el 88,2% ($p=0,0047$).

DISCUSIÓN

Nuestra idea de analizar la enfermedad aterosclerótica y el estado de la pared arterial a través de métodos no invasivos ultrasónicos en grupos con riesgo cardiovascular surgió en nuestro Hospital Nacional de Clínicas, ante la necesidad de contar con profesionales entrenados capaces de abordar su estudio mediante métodos no invasivos de bajo costo.

Para lograr nuestros propósitos utilizamos nuestra tecnología disponible evaluando grupos de pacientes con y sin riesgo cardiovascular y en un todo de acuerdo con estudios nacionales e internacionales realizados, modificando la técnica para la toma de muestras en ambos hemisferios y promediando.

Diferentes estudios muestran que la estratificación del riesgo cardiovascular es un hito en el tratamiento de enfermedades coronarias y cerebrovasculares para el manejo de la mortalidad global por esta causa ^(52,53).

Su valor pronóstico (tablas de riesgo) es limitado; situación que se puede observar en pacientes clasificado como de riesgo bajo o intermedio que en realidad eran de alto riesgo ^(54,55).

En la muestra que analizamos observamos una leve prevalencia del sexo femenino con una media de edad de 55,73 años; sin diferencias significativas entre sexos, sin embargo, si se observaron diferencias para la edad por grupo de riesgo (grupo problema; $p=0,0127$). Rodilla Sala y col (2017), en su análisis sobre rigidez arterial, tuvieron hallazgos similares a los nuestros, leve predominio femenino (59,4%) en los grupos estudiados (normotensos/hipertensos) y una edad promedio de 56,6 años y porcentajes similares para Diabetes, hipertensión, tabaquismo, dislipidemias, índice de masa corporal y perímetro de cintura ⁽⁵⁶⁾.

Respecto a las variables ultrasónicas se pudo observar diferencias estadísticamente significativas (problema vs control) para el espesor intima medio carotideo (EIMC) anormal ($p=0,0205$) y presencia de placa de ateroma unilateral ($p=0,0028$).

Al comparar nuestro trabajo con *Rayne Ramos Fagundes* (2020) ⁽⁵⁷⁾ encontramos características similares en sus resultados con respecto al engrosamiento miointimal y presencia de placa uni o bilateral quienes además estudiaron biomarcadores cardiovasculares ultrasónicos similares a quienes

usaron igual equipamiento ecocardiográfico con iguales objetivos a los nuestros. Además, demostraron que la velocidad de onda de pulso carotídeo femoral fue significativamente mayor en individuos con hipertrofia ventricular izquierda, con mayor espesor miointimal carotídeo y en individuos con placa carotídea, estenosis igual o superior al 50% y con lesión de órgano diana. ⁽⁵⁷⁾

Ono y col. (2019) en su publicación en pacientes con factores de riesgo cardiovascular hallaron una estrecha asociación entre los espesores miointimales carotídeo y braquial y la enfermedad arterial coronaria ⁽⁵⁸⁾.

Recientemente, se introdujo el concepto de **envejecimiento vascular temprano** para describir los cambios estructurales y funcionales que ocurren en las grandes arterias con la edad, que se aceleran en individuos con mayor riesgo cardiovascular. Puede medirse mediante técnicas no invasivas e incluye engrosamiento difuso de la íntima, generalmente medido como espesor íntima-media carotídeo, rigidez aórtica, evaluado como velocidad de la onda de pulso carotídeo-femoral y disfunción endotelial, comúnmente medida como dilatación mediada por el flujo de la arteria braquial. ⁽⁵⁹⁾ Por su parte, uno año antes, Chen y col. (2016) ⁽⁶⁵⁾ publican que el aumento del espesor íntima media femoral (EMIF) y el aumento del espesor íntima-media carotídeo (EIMC) es un marcador establecido e importante de la aterosclerosis. El aumento del espesor de la íntima-media en las arterias femorales ocurre antes y refleja la verdadera extensión de la enfermedad generalizada mejor que en las carótidas.

Consecuentemente, un estudio de Neiva Neto y col. (2015) ⁽⁶⁰⁾ demostró esta aseveración, que la arteria femoral y carótida muestran un EIM significativamente aumentado similar en adultos hipertensos y que el (EIMF) parece ser un buen marcador sustituto de aterosclerosis entre los hipertensos, ⁽⁶⁰⁾ y que, según otros autores, se asocia con la formación temprana de aterosclerosis y un aumento del espesor íntima media carotídeo (EIMC) ^(60,61). Con el paso del tiempo, en otro estudio se demostró que la formación de placas ateroscleróticas era mayor en la arteria femoral común que en la carótida y que el EIMF era mayor que el EIMC. Estos resultados sugieren la hipótesis de que el engrosamiento íntima-media temprano en el sitio femoral común podría representar un marcador rápido de aterosclerosis subclínica. ⁽⁶²⁾ Por ello, en diferentes publicaciones se

inferían que el aumento del EIMC se asocia con accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, independientemente de los factores de riesgo tradicionales (63-66).

Las alteraciones de la presión arterial relacionadas con la edad, particularmente con el envejecimiento vascular se atribuyen principalmente al aumento de la rigidez de las grandes arterias elásticas y a la disfunción endotelial (67,68,69).

Aunque tal envejecimiento vascular puede parecer inevitable, algunos estudios han demostrado que es poco común en algunas poblaciones que llevan estilos de vida saludables (70,71,72). Además, diversas intervenciones farmacológicas y modificaciones del estilo de vida pueden influir en la presión arterial y la rigidez arterial, estas terapias serían prometedoras dado que podrían prevenir o retrasar el envejecimiento vascular (73-79).

La enfermedad coronaria, la hipertensión y la diabetes mellitus (DM) son las enfermedades vasculares más graves que amenazan la vida del ser humano. La aterosclerosis es el cambio fisiopatológico básico de estas enfermedades y puede medirse por la rigidez arterial. Un estudio reciente mostró que la rigidez arterial es un fuerte predictor de futuros eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas (80).

La velocidad de la onda de pulso carótido-femoral (VOP) se considera un “*gold standard*” de la rigidez arterial sugerido por ESH / ESC (2018) (81). El estudio de Ferreira y col. (2015) en diabéticos, mostró que el nivel de VOP era mayor en sujetos con DM con HbA1c elevada (82). Inkeri y col. y el *Finn Diane Study Group* (2021) (83) en un reciente trabajo muestra la relación diabetes y la enfermedad cerebrovascular que es una complicación vascular común, aunque escasamente estudiada, en personas con diabetes tipo 1, ya que éstos tienen un riesgo cuatro veces mayor de accidente cerebrovascular en comparación con las personas no diabéticas. Aunque se considera que la enfermedad cerebrovascular en general afecta principalmente a las grandes arterias que irrigan el cerebro, datos recientes indican que, de hecho, los pequeños vasos cerebrales se ven particularmente afectados en la diabetes tipo 1. La enfermedad cerebral de vasos pequeños afecta a las arteriolas, capilares y vénulas, siendo las dos etiologías

subyacentes más comunes la angiopatía amiloide cerebral y la vasculopatía hipertensiva. Ambas conducen a una microvasculatura frágil y un mayor riesgo de hemorragia intracerebral. Dado que la microvasculatura cerebral es muy pequeña para estudiarla per se con neuroimágenes, en su lugar se emplean marcadores sustitutos de enfermedad de vasos pequeños. Los hallazgos de la resonancia magnética (RM) de pequeños vasos cerebrales incluyen microhemorragias cerebrales, hiperintensidades de la sustancia blanca e infartos lacunares. Recientemente demostraron que la enfermedad de vasos pequeños, y especialmente las microhemorragias cerebrales, son más comunes en individuos con diabetes tipo 1 que en controles sanos. Es de destacar que la enfermedad de pequeños vasos tiene un impacto significativo en la diabetes tipo 1, ya que las hiperintensidades de la sustancia blanca se asocian con dificultades cognitivas en estos individuos, y las microhemorragias cerebrales también se asocian con un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos como mortalidad prematura en la población general.

Las medidas estructurales y funcionales del sistema cerebrovascular pueden dar una idea de la carga de enfermedad subyacente y el riesgo de eventos futuros. Las mediciones como el espesor de la íntima-media carotídeo, la velocidad de la onda del pulso y el índice de aumento central reflejan una patología vascular potencial, y se desconoce su relación con la enfermedad cerebral de vasos pequeños en individuos con diabetes tipo 1. ⁽⁸³⁾

Investigaciones anteriores también demostraron que el VOP se correlacionó positivamente con la presión del pulso y se incrementó en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda. En la hipertensión, la transmisión de la presión pulsátil a la microcirculación aumenta, con incremento del riesgo potencial de daño al cerebro, corazón y riñón. Además, la presión del pulso elevada exacerba la nefropatía terminal, sobre todo en personas hipertensas de edad avanzada. En estos últimos, con el aumento de la edad, el contenido de elastina de las paredes de los vasos disminuye en toda la red arterial y la rigidez arterial aumenta aún más debido a la presencia de material rígido de la pared, como colágeno, pero también fibronectina, proteoglicanos y calcificación vascular. Ciertos genes, principalmente relacionados con la angiotensina y/o la

aldosterona, afectan este proceso de envejecimiento y contribuyen al grado de rigidez arterial, que puede afectar independientemente tanto las ondas de presión incidentes como las reflejadas. ⁽⁸⁴⁾

Según el Estudio CATOD ⁽⁸⁵⁾ el aumento de la rigidez carotídea se asoció con hipertrofia ventricular izquierda, cuando la velocidad de la onda de pulso carotídeo femoral aumentó [OR 2,86 (IC95% 1,15–7,09)] o no [OR 2,81 (IC95% 1,13–6,97)]. ⁽⁸⁵⁾ Al igual que en la casuística que analizamos, en los que la masa del ventrículo izquierdo aumenta en casos problema.

Jinbo Liu ⁽⁸⁶⁾ (2015) demostró, igual que nuestro estudio, que la velocidad de onda de pulso carotídeo femoral fue significativamente mayor en sujetos sanos con antecedentes familiares positivos de hipertensión que en el grupo control, la historia familiar fue un factor de influencia independiente de velocidad de onda de pulso carotídeo femoral. Además, comparó con otros estudios como el *Framingham Heart Study Offspring* en el cual se demostró que el espesor de la íntima media carotídea era mayor en sujetos sanos con familiares positivos de antecedentes de enfermedades coronarias prematuras que en el grupo de control. Como también se encontraron resultados similares en sujetos con antecedentes familiares de enfermedad arterial periférica prematura o diabetes mellitus. Otra investigación mostró que una historia familiar positiva de hipertensión está asociada con aumento inicial de los marcadores de inflamación e inestabilidad de la placa en individuos jóvenes normotensos por lo demás sanos ⁽⁸⁶⁾, nosotros en concordancia hallamos un 65% ($p=0,8378$) de rigidez arterial en el grupo control.

Esto también se reproduce en la bifurcación carotídea y la arteria carótida común y se asocia con aterosclerosis e hipertrofia vascular, respectivamente. Los pacientes con HTA tienen más hipertrofia vascular, y esta afectación de la hipertrofia vascular se encuentra principalmente en la arteria carótida común; el espesor íntima media aumentado en las regiones carotídeas nos habla de hipertrofia vascular; por consiguiente, se considera un fenotipo de aterosclerosis adecuado para su uso en gran escala en estudios poblacionales, ya que su incremento se ha asociado con mayor riesgo cardiovascular y con la presencia de estadio avanzado de aterosclerosis en arterias periféricas, como las arterias

cerebrales y coronarias. Estudios epidemiológicos informaron consistentemente que un valor predictivo aumentado del espesor intima media se asocia para infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, independiente de los factores cardiovasculares tradicionales, que ha sido confirmado en un metaanálisis. Por estas razones, el espesor intima medio carotideo está incluido en las directrices como daño de órganos diana en pacientes hipertensos de la Sociedad Europea de Hipertensión ⁽⁵⁹⁾.

Sumbul y col. (2019) determinaron que la región anatómica del EIMC más estrechamente relacionada con el aumento de VOP fue en carótida común y también la localización vascular con mayor rigidez arterial ⁽⁸⁷⁾.

En relación a la velocidad de la onda de pulso se compararon, en ambos grupos, los hemicuerpos izquierdo y derecho separadamente; se pudo observar que no hubo diferencias significativas entre grupos (tabla 3). De igual manera se comparó la velocidad de onda de pulso según la comparación de porcentajes y medias entre grupos con iguales resultados sin diferencias significativas.

La rigidez arterial es un parámetro establecido dentro de la valoración del riesgo cardiovascular. Actualmente disponemos de múltiples métodos para determinar la velocidad de onda de pulso (VOP) y entre ellos los más utilizados son los métodos mecánicos, como el Complior o el Sphigmocor ⁽⁸⁷⁾, que precisan de dispositivos específicos y una inversión importante en aprendizaje y tiempo de exploración. La utilización del Doppler guiado por ecografía 2D es una buena alternativa a estos métodos. Sumbul y col. (2019) apoyan esta técnica en su estudio quienes comparan en su discusión con Jordi Calabia y col. en un estudio comparativo para evaluar la fiabilidad de la ecografía Doppler en la medición de la velocidad de onda de pulso carótido-femoral respecto al método Complior en el cual se demostró que ambos métodos tienen muy buena concordancia ($R=0,91$).⁽⁸⁷⁾ En el análisis de reproducibilidad de la VOP por Doppler no se hallaron diferencias intra e interobservador. En base a los resultados, el estudio demuestra que la ecografía Doppler puede ser usada para medir la VOP de manera fiable y reproducible, similar a otros métodos más establecidos ⁽⁸⁷⁾. En nuestro trabajo encontramos similitudes con los autores anteriores que utilizaron este método para describir las fortalezas y debilidades del mismo.

Aunque la VOP obtenida con Doppler no se utiliza con frecuencia en la práctica diaria, puede mostrar la afectación subclínica de órganos diana de los pacientes con HT, es un estudio breve e importante y tiene una curva de aprendizaje corta. En cuanto a lo examinado, la existencia de una asociación independiente entre VOP y EIMC en HTA es controvertida y en un número limitado de estudios se ha demostrado que la HTA y otros factores de riesgo cardiovascular están asociados ⁽⁸⁸⁻⁹¹⁾. Un gran estudio de pacientes con HT en China mostró una relación estrecha e independiente entre VOP-CF y EIMC. ⁽⁸⁸⁻⁹¹⁾

Pol Merkur Lekarsk (2019), ⁽⁹²⁾ en su artículo hace referencia al valor pronóstico de la medición de la velocidad de onda de pulso que se refleja en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH), que sugieren que la afectación vascular de órganos subclínicos en HTA se presenta en forma de hipertrofia vascular y rigidez arterial. ⁽⁹²⁾ Por lo tanto, nuestro estudio es compatible con las guías de la ACC/AHA 2017, ESC/2018 y JSH 2019.

A continuación, se analizaron los valores aportados por el ecocardiograma (figuras 13-16), se pudo observar que el remodelado del ventrículo izquierdo no fue estadísticamente significativo como así la masa del ventrículo izquierda en la comparación de valores promedio control vs problema (94,47±33,88 vs 106,57±33,31; p=0,184).

La evidencia sugiere que la rigidez aórtica puede ser anterior y contribuir inicialmente al desarrollo de hipertensión y riesgo CV. En pacientes hipertensos tratados, tanto la diabetes como la enfermedad renal en etapa terminal son afecciones comórbidas asociadas con aumento de la rigidez aórtica y alto riesgo cardiovascular. Por lo tanto, la relación fisiopatológica entre rigidez aórtica, presión arterial y riesgo CV puede tener implicaciones clínicas en el manejo de la hipertensión. En pacientes con diabetes o enfermedad renal terminal, la rigidez aórtica es un predictor significativo de riesgo CV, independientemente del control de la presión arterial ⁽⁹³⁾.

El paso clave en el manejo de pacientes hipertensos es evaluar el grado y extensión del daño orgánico mediado por hipertensión, es decir, cambios subclínicos estructurales y funcionales de órganos diana bajo la exposición

prolongada a la HTA ⁽⁹⁴⁾. Se ha publicado que el riesgo cardiovascular aumenta significativamente con la presencia de daño orgánico, como hipertrofia del VI o engrosamiento miointimal carotídeo ^(93,95). Además, el riesgo aumenta cuando se afecta a múltiples órganos ⁽⁹⁶⁾. Por lo tanto, las guías recomiendan la evaluación de rutina de los pacientes hipertensos para decidir el inicio de medicamentos antihipertensivos, seleccionar medicamentos específicos y establecer un objetivo terapéutico de presión arterial ^(93,95).

En la población pesquisada, los pacientes con factores de riesgo mostraron valores estadísticamente significativos al comparar la VOP con el EIMC aumentado (VOP normal $p=0,0004$ y VOP anormal $p=0,04$).

Se demostró que el aumento de miointimal femoral determina la hipertrofia vascular y se asocia con la formación temprana de aterosclerosis y un aumento miointimal carotídeo ⁽⁶⁰⁾. Ello implicaría, con los resultados de nuestro trabajo, investigar eco cardiográficamente el GMI-F, ya que Koç AS y col. (2018) lo indica como un nuevo marcador de riesgo cardiovascular ⁽⁶¹⁾.

Teniendo en cuenta las publicaciones de Willeit P y col. (2020) ⁽⁶³⁾, Bryniarski KL y col. (2018) ⁽⁶⁴⁾ nuestros hallazgos son consistentes con la revisión bibliográfica realizada y las pautas que describen distintas guías de tratamiento. El “*shear stress*” del flujo sanguíneo de la aorta es mayor que en la carótida común o carótida interna o la arteria femoral, pero este efecto es menor en la arteria braquial debido a la distancia. En nuestro estudio la VOP carótido-femoral se asocia a los incrementos de aterosclerosis y EIMC, nos permite aseverar que esta metodología diagnóstica es un método simple, no invasivo, confiable y reproducible y podría ser utilizado como “*gold standard*” en la evaluación de aterosclerosis, dado que la rigidez arterial es un marcador de riesgo CV subclínico en pacientes con y sin HTA. Diferentes autores describen que la relación entre HTA y aterosclerosis es clara ⁽⁹²⁾. En esta línea, en pacientes con hipertensión arterial y desarrollo de enfermedad renal crónica, según Townsend y col. (2018) la aterosclerosis fue determinada por el aumento de VOP carotídeo -femoral ⁽⁹⁷⁾.

La edad avanzada, la aterosclerosis, la HTA y la presencia de DM son parámetros que afectan la elasticidad arterial. Otros investigadores demostraron que aterosclerosis subclínica y la VOP carótido-femoral aumentan con la edad y

se asocian de forma independiente. Consecuentemente se han realizado estudios clínicos y metaanálisis que muestran la asociación entre la VOP y la aterosclerosis coronaria / cerebral / carotídea ⁽⁹⁸⁻¹⁰¹⁾. En concordancia con nuestros hallazgos.

Y siendo nuestro estudio compatible con las guías de la ESC, la determinación del espesor íntima medio carotídeo asociado con VOP-CF aumenta la importancia del EIM en la carótida común (EIM-CC). Además de que diferentes estudios que incluyen pacientes con HTA y DM ⁽⁹⁰⁾ y otros factores de riesgo CV, también se ha demostrado que existen relaciones estrechas entre el EIMC y la VOP-CF ^(89,91).

Nuestro estudio no fue un estudio de seguimiento, por lo que no se consideró el efecto de VOP-CF sobre el pronóstico CV previamente conocido al igual que en otras investigaciones ^(92,102).

Naldi y col. (2015) en el estudio multicéntrico INDAGA encontraron que un tercio de los pacientes analizados tuvo ITB anormal, y lo sugieren como predictor independiente de riesgo a largo plazo de eventos cardiovasculares ⁽¹⁰³⁾.

Asimismo, Hashimoto y col. (2016) y Casey y col. (2019) publicaron el ITB medido por Doppler que ha demostrado ser un método útil, no invasivo y reproducible para la detección de rigidez arterial. Según la AHA (*American Heart Association*) publicó recientemente directrices para la medición e interpretación del índice tobillo-brazo, un valor anormal de este método es un indicador de aterosclerosis en otros sitios vasculares, como la arteria carótida o arteria coronaria, por ende, se informó que el 63% de los pacientes con un índice tobillo-brazo anormal tienen estenosis significativa, detectada por angiografía ^(104,105).

Vural y col. (2020) y Tóth-Vajna y col. (2019) refieren que la enfermedad arterial periférica es una entidad sub-diagnosticada a pesar de su alta prevalencia, ya que cursa en muchas ocasiones de manera asintomática o puede originar manifestaciones clínicas leves o inespecíficas en población de alto riesgo vascular, varias enfermedades y afecciones, incluida la edad avanzada, el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión, la hiperlipidemia, el sexo masculino y la glucemia elevada, se consideran factores de riesgo de enfermedad arterial periférica ^(106,107). Contexto que se corrobora en el estudio INDAGA, porque

>60% de los pacientes fueron asintomáticos o con molestias mínimas relacionadas a rigidez arterial ⁽¹⁰³⁾.

Lineamientos actuales recomiendan la prueba del índice tobillo-brazo en reposo (ITB) para pacientes con antecedentes o hallazgos del examen que sugieran enfermedad arterial periférica de miembros inferiores, mientras pacientes con síntomas de enfermedad arterial periférica pero el hallazgo normal de la prueba en reposo se puede evaluar más a fondo con la prueba durante el ejercicio, mientras tanto de rutina no se recomienda para pacientes con riesgo vascular ⁽¹⁰⁸⁾.

Situación con la cual no concordamos dado que, al analizar en nuestra casuística los pacientes con factores de riesgo (grupo problema), hallamos valores estadísticamente significativos para la relación ITB/VOP normales con EIMC aumentado ($p=0,023$) y para ITB normal con VOP anormal y EIMC aumentado ($p=0,031$); dicha situación muestra la importancia de detectar anomalías de la VOP cuando el EIMC está incrementado independientemente de los valores de ITB.

Según los resultados de nuestro estudio, un ITB más bajo se asocia con un aumento de rigidez arterial. La asociación entre ITB y rigidez arterial está presente incluso cuando se confunde con varios factores de riesgo de aterosclerosis tradicionales.

Sin embargo, es fundamental reconocer el impacto significativo de un índice de masa corporal más alto, una edad avanzada y presión arterial media más alta en el aumento de rigidez arterial. Los pacientes con enfermedad arterial y valores de rigidez arterial ligeramente más altos, en comparación con aquellos con enfermedad arterial de uno y dos vasos, pero que, también tenían presión arterial media más alta y diferentes medicamentos recetados más betabloqueantes e inhibidores de la angiotensina convertasa, no se encontró asociación entre diferentes grados de enfermedad arterial.

Previamente se estableció una relación importante entre la enfermedad de la arteria coronaria izquierda y el aumento de la VOP en concordancia, además de aterosclerosis, parece que la rigidez arterial por cambios en la propagación de la onda del pulso provoca una reducción de la perfusión subendocárdica con los publicado por Prskalo y col. (2016) ⁽¹⁰⁹⁾.

Se han ejecutado diferentes estudios en pacientes con dislipidemia, diabetes y enfermedad renal crónica, y todos muestran un aumento de la rigidez de la pared de los vasos y una mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos importantes. Se demostró en un metaanálisis que la terapia con estatinas tiene un efecto beneficioso sobre la rigidez arterial aórtica, debido a que los mecanismos precisos del desarrollo de la rigidez arterial están relacionados principalmente con la disfunción endotelial y la inflamación, y las estatinas tienen múltiples efectos beneficiosos que incluyen la reducción del nivel de colesterol, la actividad antioxidante y antiinflamatoria y la supresión de actividad neural simpática, la terapia con estatinas sería la medicación para prevenir y mejorar la rigidez arterial ⁽¹¹⁰⁻¹¹³⁾. Sin embargo, el número de estudios en pacientes con enfermedad arterial es pequeño. En un estudio de Del Brutto y col. (2015), incluso un ITB ligeramente reducido se asoció con un aumento de la presión de pulso, que también es un signo de aumento de la rigidez arterial, el cálculo de la presión de pulso se puede utilizar como un método simple y como una herramienta beneficiosa para detectar candidatos para la prueba de índice tobillo-brazo, en reducir el tiempo y los costos durante las encuestas de población ⁽¹¹⁴⁾.

Cuomo y col. (2017), hallaron que el “*gold standard*” de la rigidez arterial central es mayor en pacientes con el índice tobillo–brazo reducido, pero no está asociado con varios otros factores de riesgo y comorbilidades tradicionales de aterosclerosis. Refieren que la fragmentación de las fibras elásticas relacionada con la edad, las alteraciones del tono vascular y el aumento de la presión arterial dan lugar a valores de rigidez arterial más elevados en los pacientes de mayor edad, sin embargo, la rigidez arterial puede estar definida por más elementos estructurales dentro de la pared arterial ⁽¹¹⁵⁾.

Los datos sobre la asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y los parámetros de rigidez arterial son, por otro lado, contradictorios. En su investigación Tang y col. (2020) encontraron un aumento significativo en la velocidad de la onda de pulso en pacientes con valores de índice de masa corporal más altos en la cohorte estudiada, ⁽¹¹⁶⁾ mientras que un estudio brasileño previo de Rodrigues y col (2012) sugirió que el índice de masa corporal se correlacionó negativamente con la VOP y que esta correlación fue independiente de la presión

arterial ⁽¹¹⁷⁾. Este hallazgo sugirió a la obesidad como factor protector y que los pacientes obesos tenían menor rigidez arterial. Puede ser uno de los mecanismos de la paradoja de la obesidad. Sin embargo, algunos otros estudios, citados por Tang y col. (2020) aluden que el índice de masa corporal correlacionó positivamente con la VOP, lo cual propone que la obesidad acelera la progresión de la rigidez arterial. ⁽¹¹⁶⁾ Mientras que Rodriques y col. (2012) no lograron probar la asociación independiente entre rigidez arterial y el índice de masa corporal ⁽¹¹⁷⁾.

La aterosclerosis aumenta el proceso de degeneración elástica de la pared arterial, por consiguiente, los cambios que sufren las arterias principales durante el ciclo cardíaco son parte del componente pasivo de la rigidez arterial. Estos cambios están relacionados con la distensión durante la sístole y el retroceso elástico durante la fase de diástole. Durante este proceso, el volumen de sangre expulsado provoca la distensión de arterias de gran calibre, en las que el componente elástico de las paredes es fundamental. La elasticidad de las arterias principales permite amortiguar la onda de presión, evitando que todo el volumen expulsado se dirija a la circulación periférica. El retroceso elástico de la pared arterial durante la diástole es responsable del mantenimiento del flujo diastólico a muchos tejidos diferentes. Este elemento es extremadamente importante para órganos como el miocardio y el cerebro, porque necesitan que la perfusión se mantenga durante todo el ciclo cardíaco. La aorta abdominal terminal actúa como un importante lugar de reflexión y amortiguación de la onda del pulso. En sujetos con enfermedad arterial periférica, las ondas de presión viajan a través del sistema arterial más rápidamente debido a la reducción de la luz arterial. Esto provoca la superposición de las ondas de avance y retroceso durante la sístole, una prolongación de la sístole y un aumento de la poscarga, lo que se refleja en un aumento de rigidez arterial ⁽¹¹⁸⁾.

Todos los datos mencionados anteriormente muestran la importancia de la ITB para comprender la interacción entre los cambios estructurales y funcionales de la pared del vaso en pacientes con aterosclerosis. Esto es especialmente evidente en un estudio de Jacomella y col. (2013) en el que compararon a los pacientes con enfermedad arterial periférica en dos grupos, uno tratados de forma conservadora (n=48) con otro de la misma edad y sexo tratados

con un procedimiento de revascularización endovascular de las extremidades inferiores (n=61), a la conclusión que abordó este estudio cambió el paradigma en el cual la revascularización de las extremidades inferiores en la enfermedad arterial periférica en estadio II-III de Rutherford se asocia con una mejora de los marcadores de rigidez arterial ⁽¹¹⁹⁾.

Aizawa y col. (2020) analizaron 111 pacientes con FEy conservada y entre sus conclusiones afirman que un aumento de la rigidez arterial indicada por un VOP alto ($p=0,001$) aumenta la poscarga del VI debido a un aumento sistólico de presión arterial y una disminución de la presión de perfusión coronaria por una presión arterial diastólica reducida, lo que resulta en un aumento de la presión del pulso central ⁽¹²⁰⁾.

En un análisis de subgrupo del estudio DIAST-CHF (2017) se observó claramente, que la aterosclerosis se asocia con un aumento de la poscarga. La presión arterial sistólica aumenta y la diastólica disminuye. En conjunto, esto puede resultar en un aumento de la presión del pulso, lo que a su vez es la razón de un mayor consumo de oxígeno, aunque por una disminución de la presión diastólica, la perfusión miocárdica disminuye, a nivel funcional, se pudo demostrar que la relajación diastólica se altera en el caso de poscarga elevada, en consecuencia la reducción de la perfusión coronaria durante la diástole del VI pueden producir hipertrofia del VI y enlentecimiento de la relajación del VI ⁽¹²¹⁾.

Mientras que, nuestros hallazgos concuerdan con los hallados por KIM y col., (2017) ellos demostraron que VOP, pero no el EIMC, se asoció significativamente con la función diastólica del VI en sujetos con una fracción de eyección normal, quienes demostraron una estrecha relación de sexo femenino y edad más avanzada, independientemente de otros factores de riesgo CV, ⁽¹²²⁾ en este sentido nuestros resultados coinciden con Lüers y col. (2017) con respecto a los factores de riesgo tradicionales (hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, edad, aumento del índice de masa corporal) en relación a las mediciones no invasivas ecocardiográficas (velocidad de la onda de pulso carotídeo-femoral y mediciones ecocardiográficas fracción de eyección, aurícula izquierda, en comparación con la presión arterial media y la presión del pulso, la VOP fue un mejor predictor (transversal) de la disfunción diastólica ⁽¹²¹⁾. Por lo tanto, la VOP,

evaluada como una herramienta de detección en este estudio, fue simple, confiable, no invasiva y mejor que la presión del pulso o la presión arterial media para la detección de disfunción diastólica subclínica con valores significativos para el aumento la masa ventricular izquierda ($p < 0,001$) con FEy conservada. Los hallazgos sugieren que la rigidez arterial se asocia de forma independiente con alteraciones dependientes de la carga en la función diastólica del VI, también luego de ajustar por edad, el aumento del EIMC se asoció con un aumento del índice de masa ventricular izquierda y del espesor de la pared posterior ⁽¹²²⁾.

Estudios previos en países asiáticos y occidentales han demostrado una asociación significativa entre la disfunción diastólica y la rigidez arterial utilizando diferentes marcadores, como VOP carótido-femoral, índice vascular cardio-tobillo e índice de aumento ^(38,121,123-126).

Dado que, para Mikael LR y col. (2017) la VOP carótido-femoral es un marcador validado de rigidez arterial sobre las arterias elásticas centrales,⁽³⁸⁾ serían necesarios más estudios para comparar el VOP tobillo-brazo con el VOP carótido-femoral en la predicción de la función ventricular y rigidez arterial. Concordamos con lo dicho por este autor, dado que en la muestra analizada la VOP-CF con valor de corte 10 m/s mostró porcentajes similares en los grupos analizados (**65%** vs 67%; $p=0,837$ para **control** y problema respectivamente), lo cual indica en nuestro estudio este dato relevante que el grupo control (sin factores de riesgo) se encontró con igual resultado que el grupo problema (factores de riesgo) en donde la rigidez arterial en estos pacientes del grupo control es detectada por este procedimiento (figura 11).

La relación entre rigidez arterial y la remodelación de la aurícula izquierda ha sido de hecho un área de investigación reciente.

Por tal motivo, Yoshida y col. (2020) refieren en su publicación que la rigidez arterial fue un predictor independiente asociado con la función de reservorio, conducto y bomba de la aurícula izquierda (AI), incluso en ausencia de enfermedad cardiovascular manifiesta, por lo que se puede explicar la mayor incidencia de fibrilación auricular en individuos con aumento rigidez arterial ⁽¹²⁷⁾.

Es aún controvertido si los cambios estructurales arteriales tempranos se correlacionan con la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI), pero Vríz

y col. (2017) ⁽¹²⁸⁾, en concordancia de nuestro trabajo, demostraron correlación en sujetos sanos que los parámetros de estructura del VI y función diastólica fueron débil, con un rango estrecho de las variables, pero si concordamos en que la estructura y función del VI fueron independientes relacionados con la rigidez arterial y la rigidez de la carótida común, y el índice de masa del VI y volumen auricular izquierdo indexado a la superficie corporal. Otros autores compararon la remodelación del VI. ^(122,128,129)

Además, se sabe poco sobre la asociación de anomalías ateroscleróticas arteriales tempranas y remodelado de AI en hipertensos ^(130,131).

Jaroch y col. (2016) ⁽¹²⁹⁾ examinaron la relación entre la rigidez arterial carotídea y el espesor de la íntima-media como un indicador válido de aterosclerosis subclínica con el volumen de la AI en sujetos con hipertensión no tratada, conformado por 144 pacientes, edad media $62,7 \pm 6,7$ años, 11,5% de diabéticos, 31,4% de hipertrofia VI (HVI) y disfunción diastólica relacionadas a aumento de volumen AI. Se encontraron correlaciones positivas significativas entre el volumen AI indexado de los participantes del estudio y su edad, el valor medio del índice de masa ventricular izquierda resultó ser mayor en hombres que en mujeres (109 vs $97,6$ g/m^2 , $p=0,02$), en el cual también observaron respecto al remodelado ventricular izquierdo un predominio de excentricidad ($p=0,02$) con quienes concordamos en nuestro resultado, índice de rigidez arterial ($p=0,001$) y aurícula izquierda ($p<0,05$). Y concluyen que existe una relación significativa entre el volumen de la AI y la rigidez de la arteria carotídea, pero no el espesor de la íntima-media en pacientes con hipertensión no tratada ⁽¹²⁹⁾.

Hasta la fecha, de acuerdo a la lectura científica consultada, podríamos decir que, este es el primer estudio que demuestra que los cambios funcionales, pero no estructurales de la arteria carotídea se correlacionan con el aumento del volumen indexado de la AI en pacientes hipertensos no tratados independientemente de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo evaluada por Doppler tisular y la evidencia ecocardiográfica de hipertrofia ventricular izquierda. La AI está expuesta a la presión del VI durante la diástole, lo que es un marcador sólido del aumento de la presión de llenado del VI ⁽¹³⁰⁻¹³²⁾.

CONCLUSIONES

- Nuestra investigación evaluó el estado arterial, la enfermedad aterosclerótica, su manifestación subclínica, por consiguiente, la prevención de la arteriosclerosis asintomática a temprana edad utilizando el ultrasonido comparando adultos entre 45 y 65 años con y sin factores de riesgo.
- Los datos obtenidos no demostraron que el hecho de estudiar ambos hemisferios mejora la posibilidad de detectar grados de severidad en la enfermedad aterosclerótica, que si se hubiere estudiado la velocidad de onda de pulso y las carótidas en un solo hemisferio.
- La utilización de la medición índice tobillo-brazo como rutina en pacientes con factores de riesgo, se pudo establecer que, a pesar que en la práctica clínica de hoy ha disminuido debe ser considerada como marcador de rigidez arterial ante la presencia de valores anormales. Por tal motivo en nuestro trabajo al correlacionar las variables ultrasónicas significativas en la evaluación del estado arterial se pudo observar que en pacientes con factores de riesgo la relación VOP e ITB con valores normales sus carótidas se encontraban que el 80% fue anormal ($p=0,023$), mientras que con VOP anormal e ITB normal también el 80% mostró carótida anormal ($p=0,031$).
- Destacamos que hallamos en los pacientes sin factores de riesgo, (grupo control) marcadores de aterosclerosis subclínica, lo cual demuestra mayor rigidez arterial como son: placa unilateral en el 44% ($p=0,0028$) y VOP aumentada en el 65% vs ($p=0,8378$), por cual se propone realizar nuevos estudios multicéntricos con mayor casuística.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, et al.** *Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation.* *Biomolecules* 2018; 8(3):80.
2. **Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, Oliva B, García-Ruiz JM, et al.** *Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors.* *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(24):2979-91.
3. **Grundey SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V.** *Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology.* *Circulation* 1999, 100:1481-92.
4. **Daiber A, Steven S, Weber A, et al.** *Targeting vascular (endothelial) dysfunction.* *Br J Pharmacol* 2017; 174(12):1591-1619.
5. **Erdmann A, Fresa M, Buso G, Ney B, Mazzolai L.** *Intima-media thickness and carótido-femoral plaques for cardiovascular risk stratification.* *Rev Med Suisse* 2019; 15(674):2229-231.
6. **Willeit P, Tschiderer L, Allara E, Reuber K, Seekircher L, Get al; PROG-IMT and the Proof-ATHERO Study Groups.** *Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100667 Patients.* *Circulation* 2020; 142(7):621-42.
7. **Cutruzzola A, Parise M, Scavelli FB, Barone M, Gnasso A, Irace C.** *Time in Range Does Not Associate With Carotid Artery Wall Thickness and Endothelial Function in Type 1 Diabetes.* *J Diabetes Sci Technol* 2021; 22:1932296821993178.
8. **Centurión, OA.** *Carotid Intima-Media Thickness as a Cardiovascular Risk Factor and Imaging Pathway of Atherosclerosis.* *Crit Pathw Cardiol* 2016; 15(4):152-60.
9. **Fent GJ, Greenwood JP, Plein S, Buch MH.** *The role of non-invasive cardiovascular imaging in the assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: where we are and where we need to be.* *Ann Rheum Dis* 2017; 76(7):1169-75.
10. **Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Grassi G, Mancia G.** *Carotid intima-media thickness and anti-hypertensive treatment: Focus on angiotensin II receptor blockers.* *Pharmacol Res* 2018; 129:20-26.
11. **Barakoti, MP.** *Carotid intima-media thickness and coronary artery Disease.* *Nepalese Heart Journal* 2018; 15(1):9–15.
12. **Balta, S.** *Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease.* *Curr Vasc Pharmacol* 2021; 19(3):243-49.

13. **Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al.** *Atherosclerosis*. Nat Rev Dis Primers 2019; 5(1):56.
14. **de Korte CL, Fekkes S, Nederveen AJ, Manniesing R, Hansen HR.** *Review: Mechanical Characterization of Carotid Arteries and Atherosclerotic Plaques*. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 2016; 63(10):1613-23.
15. **Zaidi NR, Gilani SA, Mehboob R, Waseem H, Hassan A.** *Diagnostic accuracy of carotid intima media thickness by B-mode ultrasonography in coronary artery disease patients*. Arch Med Sci Atheroscler Dis 2020; 5:e79-e84.
16. **Fowkes FG, Aboyans V, Fowkes FJ, McDermott MM, Sampson UK, Criqui MH.** *Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives*. Nat Rev Cardiol 2017; 14(3):156-70.
17. **Firnhaber JM, Powell CS.** *Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment*. Am Fam Physician 2019; 99(6):362-69.
18. **Safar ME, Asmar R, Benetos A, Blacher J, Boutouyrie P, et al; French Study Group on Arterial Stiffness.** *Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness*. Hypertension 2018; 72(4):796-805.
19. **Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, et al.** *2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. Circulation 2017; 135(12):e726-e779.
20. **Forés R, Alzamora MT, Pera G, Baena-Díez JM, Mundet-Tuduri X, Torán P.** *Contribution of the ankle-brachial index to improve the prediction of coronary risk: The ARTPER cohort*. PLoS One 2018; 13(1):e0191283.
21. **Vicente I, Lahoz Z, Tabeada M, et al.** *Prevalencia de un índice tobillo-brazo patológico según el riesgo cardiovascular calculado mediante la función de Framingham*. Med Clin (Barc) 2005; 124:641-44.
22. **Davis WA, Gregg EW, Davis TME.** *Temporal Trends in Cardiovascular Complications in People With or Without Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study*. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105(7):dgaa215.
23. **Vicente I, Lahoz C, Taboada M, Laguna F, García-Iglesias F, Mostaza Prieto JM.** *Índice tobillo-brazo en pacientes con diabetes mellitus: prevalencia y factores de riesgo*. Rev Clin Esp 2006; 206:225-29.
24. **Nativel M, Potier L, Alexandre L, Baillet-Blanco L, Ducasse E, et al.** *Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review*. Cardiovasc Diabetol 2018; 17(1):138.
25. **Vasheghani-Farahani A, Hosseini K, Ashraf H, Abolhasani M, Karbalai S, et al.** *Correlation of ankle-brachial index and peripheral artery disease with the status of body fat deposition and metabolic syndrome in*

- asymptomatic premenopausal women*. *Diabetes Metab Syndr* 2017; 11(3):203-09.
26. **ADA, American Diabetes Association**. *Peripheral arterial disease in people with diabetes*. *Diabetes Care* 2003; 26(12):3333-41.
 27. **Gu X, Man C, Zhang H, Fan Y**. *High ankle-brachial index and risk of cardiovascular or all-cause mortality: A meta-analysis*. *Atherosclerosis* 2019; 282:29-36.
 28. **Shah SR, Najim NI, Shahnawaz W, Jangda AA**. *Comments on: High ankle-brachial index and risk of cardiovascular or all-cause mortality: A meta-analysis*. *Atherosclerosis* 2019; 284:267.
 29. **Valdivielso JM, Rodríguez-Puyol D, Pascual J, et al**. *Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease: More, Less, or Just Different?* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39(10):1938-1966.
 30. **Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R**. *Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review*. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:1237-63.
 31. **Ishida A, Kinjo K, Maeda T, Ohya Y**. *Association between high-normal ankle-brachial index and hypertension incidence: the Okinawa Peripheral Arterial Disease Study*. *J Hypertens* 2019; 37(5):935-941.
 32. **Tomiyama H, Ishizu T, Kohro T, Matsumoto C, Higashi Y, et al**. *Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension*. *Int J Cardiol* 2018; 253:161-66.
 33. **Lan Y, Liu H, Liu J, Zhao H, Wang H**. *Gender Difference of the Relationship between Arterial Stiffness and Blood Pressure Variability in Participants in Prehypertension*. *Int J Hypertens* 2019; 2019:7457385.
 34. **Zhang Y, Lacolley P, Protogerou AD, Safar ME**. *Arterial Stiffness in Hypertension and Function of Large Arteries*. *Am J Hypertens* 2020; 33(4):291-96.
 35. **Velescu A, Clara A, Martí R, Ramos R, Perez-Fernandez S, Marcos L, et al**. *Abnormally High Ankle Brachial Index Is Associated with All-cause and Cardiovascular Mortality: The REGICOR Study*. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 54(3):370-377.
 36. **Chen HY, Wei F, Wang LH, Wang Z, Meng J, Yu HB, et al**. *Abnormal ankle-brachial index and risk of cardiovascular or all-cause mortality in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis*. *J Nephrol* 2017; 30(4):493-501.
 37. **Avolio AP, Kuznetsova T, Heyndrickx GR, Kerkhof PLM, Li JK**. *Arterial Flow, Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity in Men and Women at Various Ages*. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1065:153-68.
 38. **Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PVO, et al**. *Vascular Aging and Arterial Stiffness*. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(3):253-258.

39. **Palombo C, Kozakova M.** *Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications.* *Vascul Pharmacol* 2016; 77:1-7.
40. **Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al.** *2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines.* *Hypertension* 2020; 75(6):1334-1357.
41. **Ma Y, Choi J, Hourlier-Fargette A, Xue Y, Chung HU, Lee JY, et al.** *Relation between blood pressure and pulse wave velocity for human arteries.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115(44):11144-49.
42. **Meyer ML, Tanaka H, Palta P, Patel MD, Camplain R, Couper D, et al.** *Repeatability of Central and Peripheral Pulse Wave Velocity Measures: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.* *Am J Hypertens* 2016; 29(4):470-75.
43. **Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifková R, et al.** *The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society.* *Atherosclerosis* 2015; 241(2):507-32.
44. **Wadström BN, Fatehali AH, Engström G, Nilsson PM.** *A Vascular Aging Index as Independent Predictor of Cardiovascular Events and Total Mortality in an Elderly Urban Population.* *Angiology* 2019; 70(10):929-37.
45. **Schutte AE, Kruger R, Gafane-Mateman LF, Breet Y, Strauss-Kruger M, Cruickshank JK.** *Ethnicity and Arterial Stiffness.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40(5):1044-054.
46. **Bots ML, Evans GW, Tegeler CH, Meijer R.** *Carotid Intima-media Thickness Measurements: Relations with Atherosclerosis, Risk of Cardiovascular Disease and Application in Randomized Controlled Trials.* *Chin Med J (Engl)* 2016; 129(2):215-26.
47. **Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, et al.** *American heart association council on hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American heart association.* *Hypertension* 2015; 66(3):698–722.
48. **Petrini J, Ring M, Franco-Cereceda A, Caidahl K, Eriksson MJ.** *Aortic versus carotid intima-media thickness and impact of aortic valve disease.* *Clin Physiol Funct Imaging* 2018; 38(5):895-902.
49. **Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksäss A.** *Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis.* *Swiss Med Wkly* 2012; 142:w13705.
50. **Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, et al; European Society of Hypertension Working Group on**

- Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries.** *Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity.* J Hypertens 2012; 30(3):445-48.
51. **Chasco-Ronda, J.** *El ecocardiograma.* Imagen Diagn 2010, 1(1):14-18.
 52. **Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A, et al.** *Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the framingham risk score: the suita study.* J Atheroscler Thromb 2014; 21(8):784-98.
 53. **Jørstad HT, Colkesen EB, Boekholdt SM, Tijssen JG, Wareham NJ, et al.** *Estimated 10-year cardiovascular mortality seriously underestimates overall cardiovascular risk.* Heart 2016; 102(1):63-8.
 54. **Santilli F, D'Ardes D, Guagnano MT, Davi G.** *Metabolic Syndrome: Sex-Related Cardiovascular Risk and Therapeutic Approach.* Curr Med Chem 2017; 24(24):2602-27.
 55. **Arnold N, Lechner K, Waldeyer C, Shapiro MD, Koenig W.** *Inflammation and Cardiovascular Disease: The Future.* Eur Cardiol 2021; 16:e20.
 56. **Rodilla Sala E, Adell Alegre M, Giner Galvañ V, Perseguer Torregrosa Z, Pascual Izuel JM, et al, Grupo de estudio RIVALFAR.** *Arterial stiffness in normotensive and hypertensive subjects: Frequency in community pharmacies.* Med Clin (Barc) 2017; 149(11):469-76.
 57. **Fagundes R, Valverde Oliveira P, de Souza Lelis E, Cesar B. Veiga J, Luiza Lima A, et al.** *Relationship between Pulse Wave Velocity and Cardiovascular Biomarkers in Patients with Risk Factors* Arq Bras Cardiol 2020; 115(6): 1125–1132
 58. **Ono T, Miyoshi T, Ohno Y, Osawa K, Takaya Y, Miki T, et al.** *Brachial intima-media thickness is associated with coronary artery atherosclerosis in patients with diabetes mellitus.* Heart Vessels 2019; 34(9):1405-11.
 59. **Bruno RM, Bianchini E, Faita F, Taddei S, Ghiadoni L.** *Intima media thickness, pulse wave velocity, and flow mediated dilation.* Cardiovasc Ultrasound 2014; 12:34.
 60. **Neiva Neto EC, Piatto MJ, Paschôa AF, Godoy Ide B, Schlaad SW, Van Bellen B.** *Intima-media thickness: correlation between carotids, vertebral artery, aorta and femoral arteries.* Int Angiol 2015; 34(3):269–75.
 61. **Koç AS Peköz BC.** *B-Mode ultrasound assessment of intima-media thickness of common carotid, internal carotid, brachial, femoral arteries and abdominal aorta in patients with cardiovascular risk factor.* J Surg Med 2018; 2(3):244-48.
 62. **Lucatelli P, Fagnani C, Tarnoki AD, et al.** *Femoral artery ultrasound examination.* Angiology 2017; 68(3):257–65.

63. **Willeit P, Tschiderer L, Allara E, Reuber K, Seekircher L, Gao L, Liao X, Lonn E, et al; PROG-IMT and the Proof-ATHERO Study Groups.** *Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100667 Patients.* *Circulation* 2020; 142(7):621-42.
64. **Bryniarski KL, Tokarek T, Bryk T, Rutka J, Gawlik I, Żabówka A, et al.** *Intima-media thickness and ankle-brachial index are correlated with the extent of coronary artery disease measured by the SYNTAX score.* *Postępy Kardiologii Interwencyjnej* 2018; 14(1):52-58.
65. **Chen LY, Leening MJ, Norby FL, Roetker NS, Hofman A, Franco OH, et al.** *Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness and the Risk of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), and the Rotterdam Study.* *J Am Heart Assoc* 2016; 5(5):e002907.
66. **Mancia G, Facchetti R, Cuspidi C, Bombelli M, Corrao G, Grassi G.** *Limited reproducibility of MUCH and WUCH: evidence from the ELSA study.* *Eur Heart J* 2020; 41(16):1565-71.
67. **Brant LC, Hamburg NM, Barreto SM, Benjamin EJ, Ribeiro AL.** *Relations of digital vascular function, cardiovascular risk factors, and arterial stiffness: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) cohort study.* *J Am Heart Assoc* 2014; 3:e001279–001279.
68. **Trindade M, Oigman W, Fritsch Neves M.** *Potential Role of Endothelin in Early Vascular Aging.* *Curr Hypertens Rev* 2017; 13:33–40.
69. **Guzik TJ, Touyz RM.** *Oxidative Stress, Inflammation, and Vascular Aging in Hypertension.* *Hypertension* 2017; 70(4):660-67.
70. **Takahashi T, Tomiyama H, Aboyans V, Kumai K, Nakano H, Fujii M, et al.** *Association of pulse wave velocity and pressure wave reflection with the ankle-brachial pressure index in Japanese men not suffering from peripheral artery disease.* *Atherosclerosis* 2021; 317:29-35.
71. **Jung MH, Yi SW, An SJ, Yi JJ.** *Age-specific associations between systolic blood pressure and cardiovascular mortality.* *Heart* 2019; 105(14):1070-77.
72. **Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, et al.** *Vascular Aging and Arterial Stiffness.* *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(3):253-58.
73. **Barton M, Husmann M, Meyer MR.** *Accelerated Vascular Aging as a Paradigm for Hypertensive Vascular Disease: prevention and Therapy.* *Can J Cardiol* 2016; 32:680–86.
74. **Chen Y, Shen F, Liu J, Yang GY.** *Arterial stiffness and stroke: de-stiffening strategy, a therapeutic target for stroke.* *Stroke Vasc Neurol* 2017; 2:65–72.
75. **Lakatta, EG.** *So! What's aging? Is cardiovascular aging a disease?* *J Mol Cell Cardiol* 2015; 83:1-13.
76. **Dumor K, Shoemaker-Moyle M, Nistala R, Whaley-Connell A.** *Arterial Stiffness in Hypertension: an Update.* *Curr Hypertens Rep* 2018; 20:72.

77. **García-Hermoso A, Martínez-Vizcaíno V, Gomez-Marcos MA, Caverro-Redondo I, Recio-Rodriguez JI, García-Ortiz L.** *Ideal Cardiovascular Health and Arterial Stiffness in Spanish Adults-The EVIDENT Study.* J Stroke Cerebrovasc Dis 2018; 27:1386–94.
78. **Niiranen TJ, Lyass A, Larson MG, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasan RS.** *Prevalence, Correlates, and Prognosis of Healthy Vascular Aging in a Western Community-Dwelling Cohort: The Framingham Heart Study.* Hypertension 2017; 70:267–74.
79. **Nowak KL, Rossman MJ, Chonchol M, Seals DR.** *Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging.* Hypertension 2018; 71:389–402.
80. **Mitchell, GF.** *Aortic stiffness, pressure and flow pulsatility, and target organ damage.* J Applied Physiol 2018; 125(6):1871–80.
81. **Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, et al; Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Society of Hypertension (ESH).** *Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial.* Rev Esp Cardiol 2019; 72(2):160.e1-e78.
82. **Ferreira MT, Leite NC, Cardoso CRL, Salles GF.** *Correlates of aortic stiffness progression in patients with type 2 diabetes: importance of glycemic control.* Diabetes Care 2015; 38(5):897–904.
83. **Inkeri J, Tynjälä A, Forsblom C, et al; FinnDiane Study Group.** *Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in relation to cerebral small vessel disease in neurologically asymptomatic individuals with type 1 diabetes.* Acta Diabetol 2021; 58(7):929-937.
84. **Zhang Y, Lacolley P, Protogerou AD, Safar ME.** *Arterial Stiffness in Hypertension and Function of Large Arteries.* Am J Hypertens 2020; 33(4):291-296.
85. **Bruno RM, Cartoni G, Stea F, et al.** *Carotid and aortic stiffness in essential hypertension and their relation with target organ damage: the CATOD study.* J Hypertens 2017; 35(2):310-318.
86. **Liu J, Wang H, Zhao H, Liu H, Li L, Zhou Y.** *Arterial stiffness is increased in healthy subjects with a positive family history of hypertension.* Clin Exper Hyperten 2015; 37(8):622–26.
87. **Sumbul HE, Koc AS, Demirtas D.** *Increased carotid-femoral pulse wave velocity and common carotid artery intima-media thickness obtained to assess target organ damage in hypertensive patients are closely related.* Clin Exp Hypertens 2019; 41(5):466-73.
88. **Zhao X, Bo L, Zhao H, Li L, Zhou Y, Wang H.** *Descriptive study of the relationship between the subclinical carotid disease and biomarkers, carotid femoral pulse wave velocity in patients with hypertension.* Clin Exp Hypertens 2018; 40(3):274–80.

89. **Sedaghat S, van Sloten TT, Laurent S, et al.** *Common Carotid Artery Diameter and Risk of Cardiovascular Events and Mortality: Pooled Analyses of Four Cohort Studies.* Hypertension 2018; 72(1):85-92.
90. **Zhou TL, Henry RMA, Stehouwer CDA, van Sloten TT, Reesink KD, Kroon AA.** *Blood Pressure Variability, Arterial Stiffness, and Arterial Remodeling.* Hypertension 2018;72(4):1002-1010.
91. **Zanoli L, Lentini P, Briet M, Castellino P, House AA, London GM, et al.** *Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD.* J Am Soc Nephrol 2019; 30(6):918-28.
92. **Jannasz I, Sondej T, Targowski T, Dobrowolski A, Olszewski R.** *Pulse wave velocity - a useful tool in assessing the stiffness of the arteries.* Pol Merkur Lekarski 2019; 46(276):257-262.
93. **Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.** *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.* Eur Heart J 2018; 39:3021–104.
94. **Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, et al.** *The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019).* Hypertens Res 2019; 42:1235–81.
95. **Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al.** *2017 ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.* Hypertension 2018; 71:1269–324.
96. **Kotruchin P, Pratoomrat W, Mitsungnern T, Khamsai S, Imoun S.** *Clinical treatment outcomes of hypertensive emergency patients: Results from the hypertension registry program in Northeastern Thailand.* J Clin Hypertens (Greenwich) 2021; 23(3):621-27.
97. **Townsend, RR.** *Arterial Stiffness in CKD: A Review.* Am J Kidney Dis 2018; pii:S0272-638630649–8.
98. **Kim HL, Kim SH.** *Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis.* Front Cardiovasc Med 2019; 6:41.
99. **Del Brutto OH, Del Brutto VJ, Mera RM, Costa AF, Peñaherrera R, Peñaherrera E, et al.** *The association between aortic arterial stiffness, carotid intima-media thickness and carotid plaques in community-dwelling older adults: A population-based study.* Vascular 2020; 28(4):405-12.
100. **Ryliškytė L, Navickas R, Šerpytis P, Purnaitė R, Zupkauskienė J, Jucevičienė A, et al.** *Association of aortic stiffness, carotid intima-media thickness and endothelial function with cardiovascular events in metabolic syndrome subjects.* Blood Press 2019; 28(2):131-38.

101. **Saugel B, Kouz K, Scheeren TWL, Greiwe G, Hoppe P, Romagnoli S, et al.** *Cardiac output estimation using pulse wave analysis-physiology, algorithms, and technologies: a narrative review.* Br J Anaesth 2021; 126(1):67-76.
102. **Safar, ME.** *Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension.* Nat Rev Cardiol 2018; 15(2):97-105.
103. **Naldi L, Bernetti M, Baroni F, Boddi M.** *Ankle-brachial index: which clinical use?* G Ital Cardiol (Rome) 2015; 16(12):681-89.
104. **Hashimoto T, Ichihashi S; Iwakoshi S, Kichikawa K.** *Combination of pulse volume recording (PVR) parameters and ankle-brachial index (ABI) improves diagnostic accuracy for peripheral arterial disease compared with ABI alone.* Hypertens Res 2016; 39(6):430-34.
105. **Casey S, Lanting S, Oldmeadow C, Chuter V.** *The reliability of the ankle brachial index: a systematic review.* J Foot Ankle Res 2019; 12:39.
106. **Vural T, Tan MN, Kartal M, Güldal AD.** *Detecting Peripheral Arterial Disease in Primary Care: A Population Based Study.* Korean J Fam Med 2020; 41(1):61-67.
107. **Tóth-Vajna Z, Tóth-Vajna G, Gombos Z, et al.** *Screening of peripheral arterial disease in primary health care.* Vasc Health Risk Manag 2019; 15:355-363.
108. **Firnhaber JM, Powell CS.** *Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment (review).* Am Fam Physician 2019; 99(6):362-369.
109. **Prskalo Z, Brzić I, Markota D, Markota I, Boban M, Tomic M, et al.** *Arterial stiffness in patients with coronary artery disease: relation with in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention.* BMC Cardiovasc Disord 2016; 16:128.
110. **Upala S, Wirunsawanya K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A.** *Effects of statin therapy on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial.* Int J Cardiol 2017; 227:338–41.
111. **Tsai JP, Hsu BG.** *Arterial stiffness: A brief review.* Tzu Chi Med J 2020; 33(2):115-21.
112. **Laugesen E, Hoyem P, Fleischer J, Kumarathas I, Knudsen ST, Hansen KW, et al.** *Reduced subendocardial viability ratio is associated with unfavorable cardiovascular risk profile in women with short duration of type 2 diabetes.* Am J Hypertens 2016; 29(10):1165–72.
113. **Mastanvalli B, Kumar KP, Madhav D, Reddy PLVP, Vali SM.** *Evaluation of arterial stiffness in nondiabetic chronic kidney disease patients.* Saudi J Kidney Dis Transp 2017; 28(1):61-67.
114. **Del Brutto OH, Mera RM, Sedler MJ, Gruen JA, Phelan KJ, Cusick EH, et al.** *The relationship between high pulse pressure and low anklebrachial index. Potential utility in screening for peripheral artery*

- disease in population-based studies.* High Blood Press Cardiovasc Prev 2015; 22(3):275–80.
115. **Cuomo F, Roccabianca S, Dillon-Murphy D, Xiao N, Humphrey JD, Figueroa CA.** *Effects of age-associated regional changes in aortic stiffness on human hemodynamics revealed by computational modeling.* PLoS One 2017; 12(3):e0173177.
 116. **Tang B, Luo F, Zhao J, Ma J, Tan I, Butlin M, et al.** *Relationship between body mass index and arterial stiffness in a health assessment Chinese population.* Medicine (Baltimore) 2020; 99(3):e18793.
 117. **Rodrigues SL, Baldo MP, Lani L, Nogueira L, Mill JG, de Sa Cunha R.** *Body mass index is not independently associated with increased aortic stiffness in a Brazilian population.* Am J Hypertens 2012; 25(10):1064–69.
 118. **Mendes-Pinto D, Rodrigues-Machado MDG.** *Applications of arterial stiffness markers in peripheral arterial disease.* J Vasc Bras 2019; 18:e20180093.
 119. **Jacomella V, Shenoy A, Mosimann K, Kohler MK, Amann-Vesti B, Husmann M.** *The impact of endovascular lower-limb revascularisation on the aortic augmentation index in patients with peripheral arterial disease.* Eur J Vasc Endovasc Surg 2013; 45(5):497–501.
 120. **Aizawa Y, Okumura Y, Saito Y, Ikeya Y, Nakai T, Arima K.** *Association of renal resistance index and arterial stiffness on clinical outcomes in patients with mild-to-moderate renal dysfunction and presence or absence of heart failure with preserved ejection fraction.* Heart Vessels 2020; 35(12):1699-708.
 121. **Lüers C, Trippel TD, Seeländer S, Wachter R, Hasenfuss G, Lindhorst R, et al.** *Arterial stiffness and elevated left ventricular filling pressure in patients at risk for the development or a previous diagnosis of HF-A subgroup analysis from the DIAST-CHF study.* J Am Soc Hypertens 2017; 11(5):303-13.
 122. **Kim HL, Lim WH, Seo JB, et al.** *Association between arterial stiffness and left ventricular diastolic function in relation to gender and age.* Medicine (Baltimore) 2017; 96(1):e5783.
 123. **Sorop O, Heinonen I, van Kranenburg M, van de Wouw J, et al.** *Multiple common comorbidities produce left ventricular diastolic dysfunction associated with coronary microvascular dysfunction, oxidative stress, and myocardial stiffening.* Cardiovasc Res 2018; 114(7):954-964.
 124. **Gnakamene JB, Safar ME, Levy BI, Escoubet B.** *Left Ventricular Torsion Associated With Aortic Stiffness in Hypertension.* J Am Heart Assoc 2018; 7(5):e007427.
 125. **Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S.** *Vascular Smooth Muscle Cells and Arterial Stiffening: Relevance in Development, Aging, and Disease.* Physiol Rev 2017; 97(4):1555-617.

126. **Tynjälä A, Forsblom C, Harjutsalo V, Groop PH, Gordin D; FinnDiane Study Group.** *Arterial Stiffness Predicts Mortality in Individuals With Type 1 Diabetes.* Diabetes Care 2020; 43(9):2266-271.
127. **Yoshida Y, Nakanishi K, Daimon M, Ishiwata J, Sawada N, Hirokawa M, et al.** *Association of arterial stiffness with left atrial structure and phasic function: a community-based cohort study.* J Hypertens 2020; 38(6):1140-48.
128. **Vriz O, Magne J, Driussi C, et al.** *Comparison of arterial stiffness/compliance in the ascending aorta and common carotid artery in healthy subjects and its impact on left ventricular structure and function.* Int J Cardiovasc Imaging 2017; 33(4):521-531.
129. **Jaroch J, Vriz O, Bociąga Z, Driussi C, Łoboz-Rudnicka M, Rzyczkowska B, et al.** *Sex-specific predictors of left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension.* Clin Interv Aging 2016; 11:1495-504.
130. **Miyoshi H, Oishi Y, Mizuguchi Y, Iuchi A, Nagase N, Ara N, et al.** *Association of left atrial reservoir function with left atrial structural remodeling related to left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with hypertension: evaluation by two-dimensional speckle-tracking echocardiography.* Clin Exp Hypertens 2015; 37(2):155-65.
131. **Mancusi C, Canciello G, Izzo R, Damiano S, Grimaldi MG, de Luca N, et al.** *Left atrial dilatation: A target organ damage in young to middle-age hypertensive patients. The Campania Salute Network.* Int J Cardiol 2018; 265:229-33.
132. **Jaroch J, Rzyczkowska B, Bociąga B, Vriz O, Driussi C, Łoboz-Rudnicka M, et al.** *Relationship of carotid arterial functional and structural changes to left atrial volume in untreated hypertension.* Acta Cardiol 2016; 71(2):227-33.