

VI REUNIÓN RIESGO VASCULAR

Córdoba
Palacio de Congresos

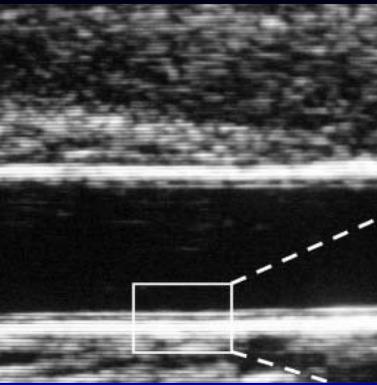
18-19 Febrero **2010**

Taller: Eco carotídea

C Lahoz – JM Mostaza
Hospital Carlos III

Sumario

- ¿Qué es el GIM y como se mide?
- Factores asociados al GIM.
- El GIM como predictor de eventos CV.
- ¿Qué aporta el GIM a los FR clásicos en la predicción de futuros eventos?
- Efecto de fármacos hipolipemiantes sobre la progresión del GIM. ¿Es un marcador subrogado de eventos cardiovasculares?

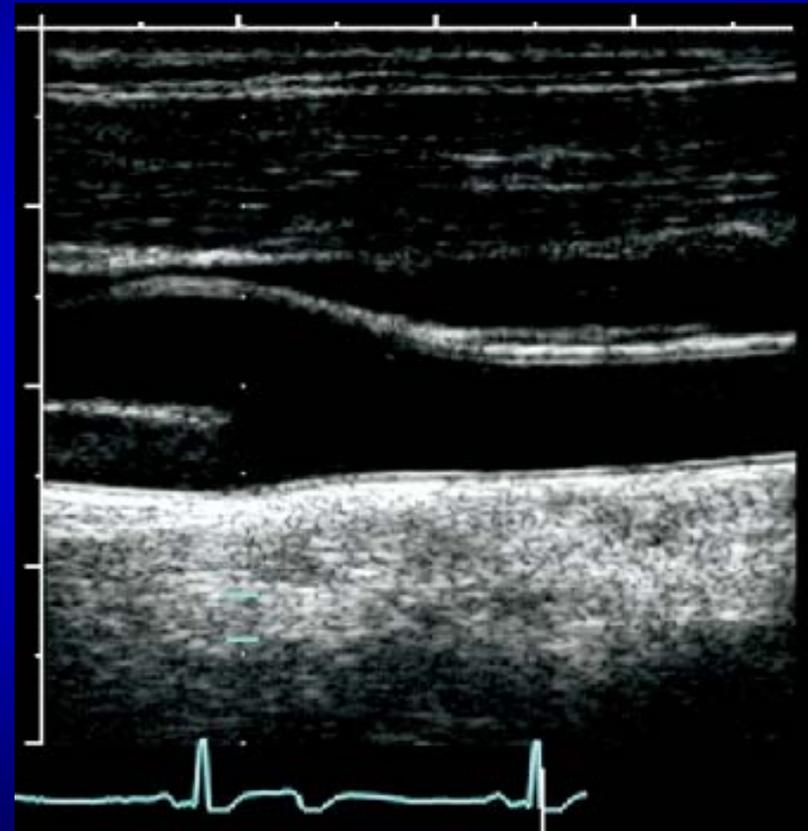
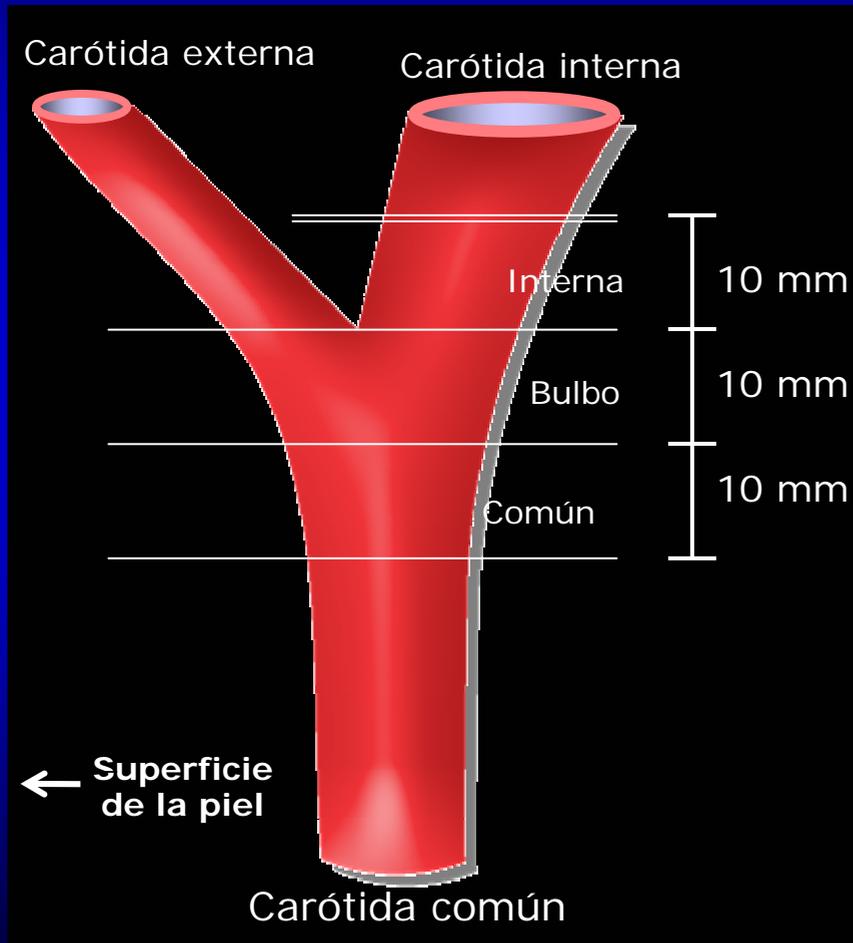


Ecografía carotídea: Grosor Íntima-Media



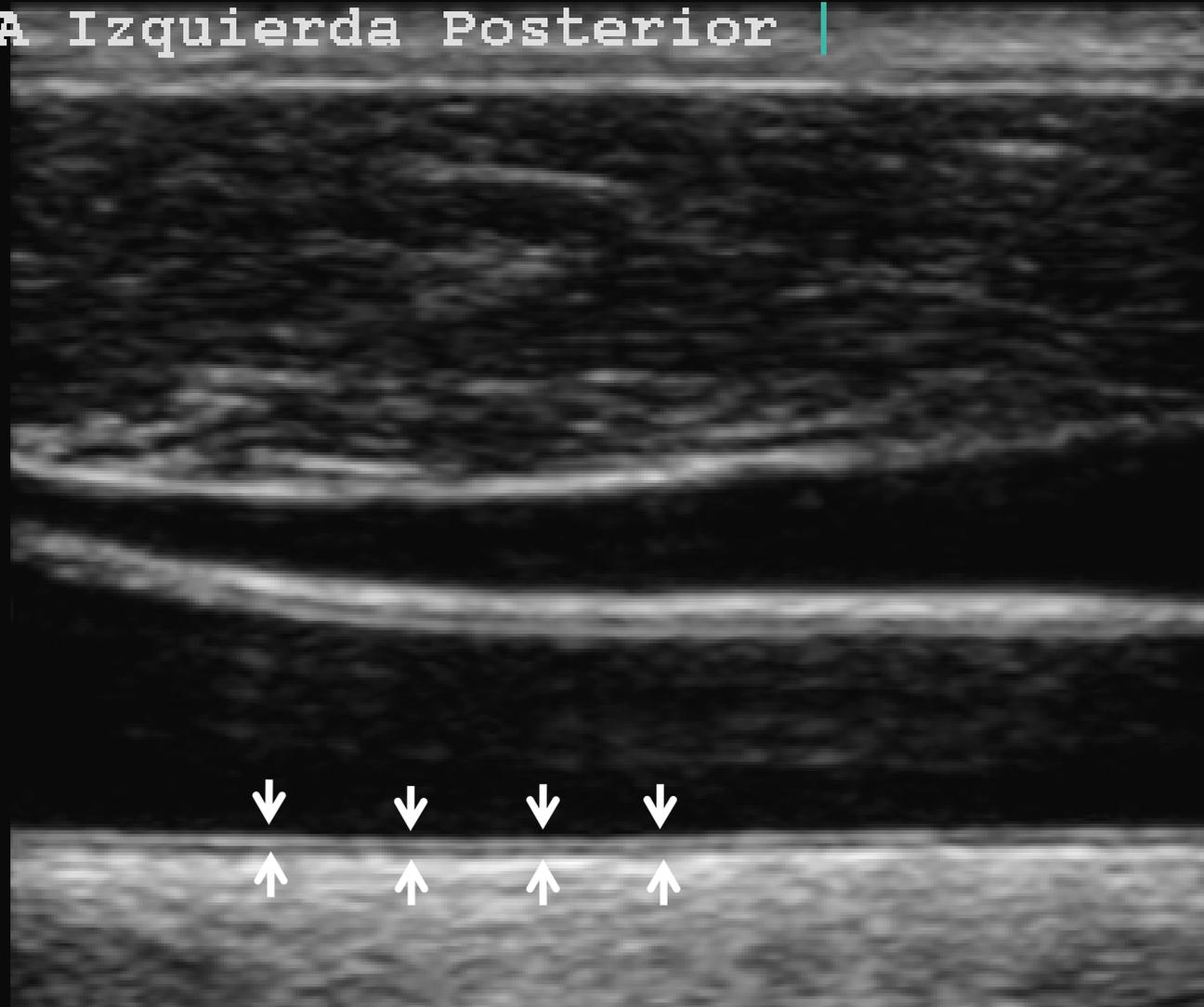
- Incruenta, económica y fiable.
- Detecta la arteriosclerosis en todas sus fases.
- Identifica la composición de la placa.
- Utilidad:
 - Diagnóstica de arteriosclerosis carotídea.
 - Valorar el riesgo cardiovascular.
 - Marcador de carga aterosclerótica (sustituto de eventos cardiovasculares).

Ecografía carotídea

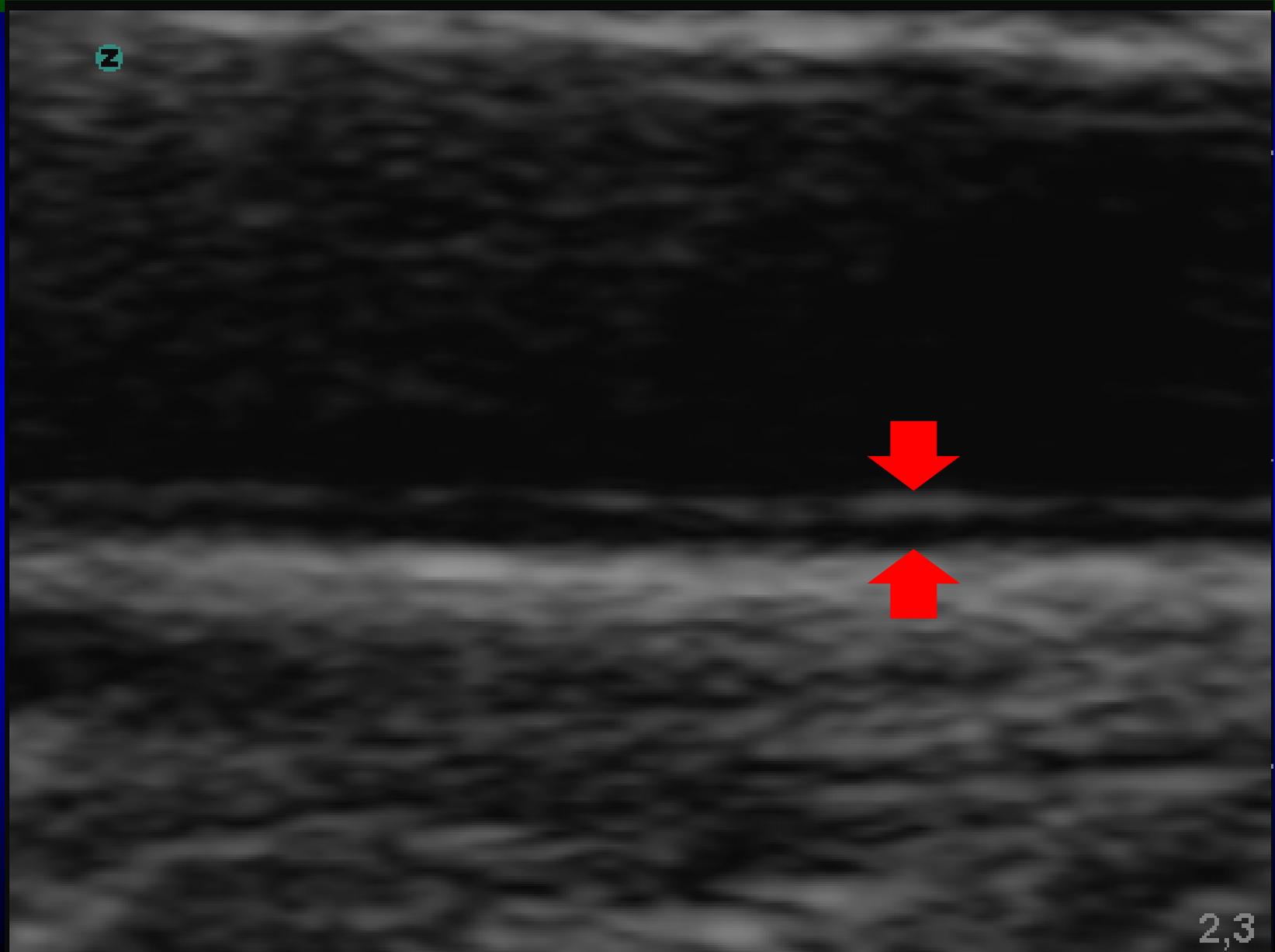


Grosor íntima-media

CCA Izquierda Posterior |



Medición del GIM



2

IMT der.

Anter P

Anter D

Later P

Later D

PosterP

PosterD

IMT 1

IMT 2

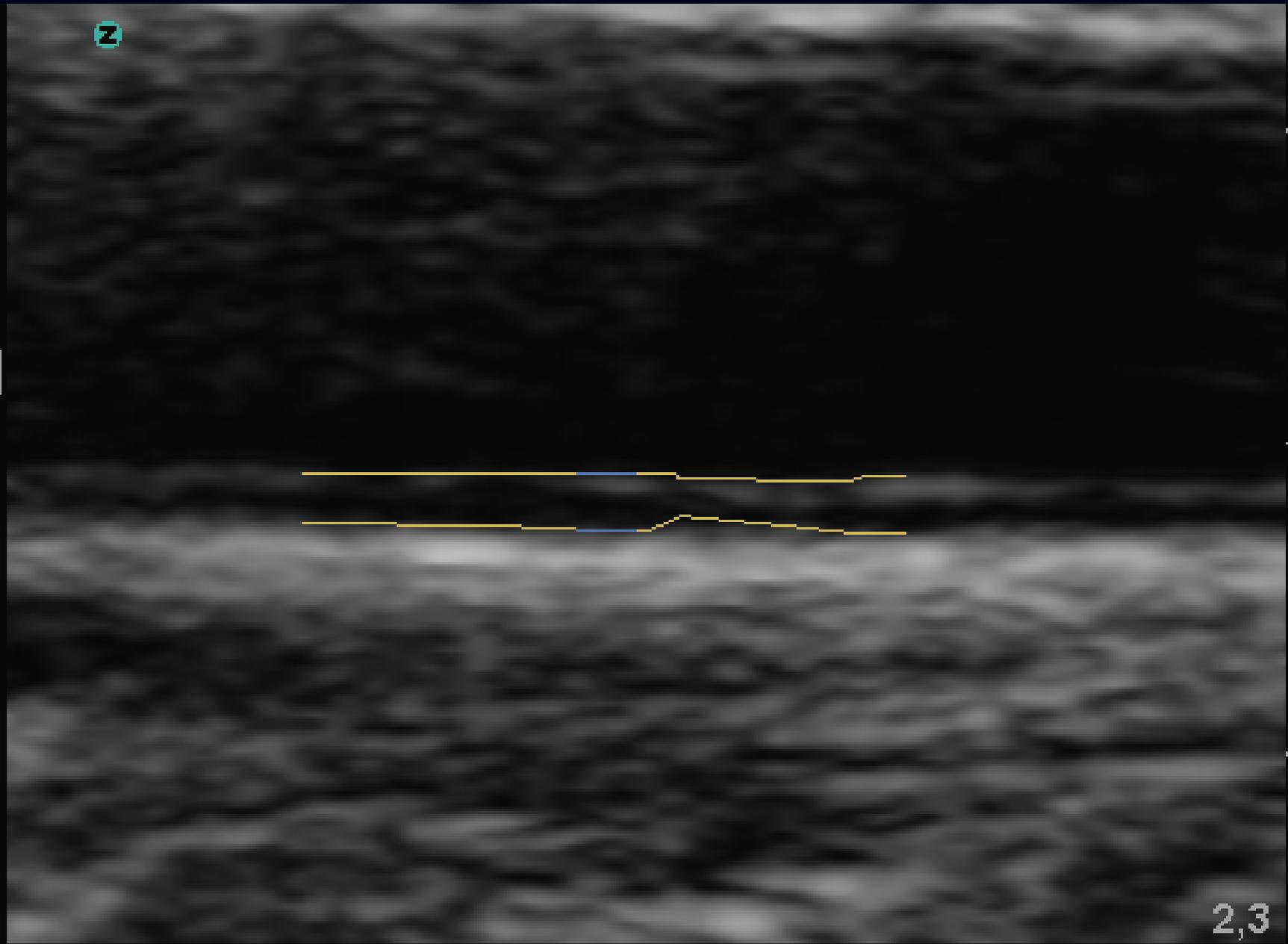
Placa

Placa 1

Placa 2

Sig...

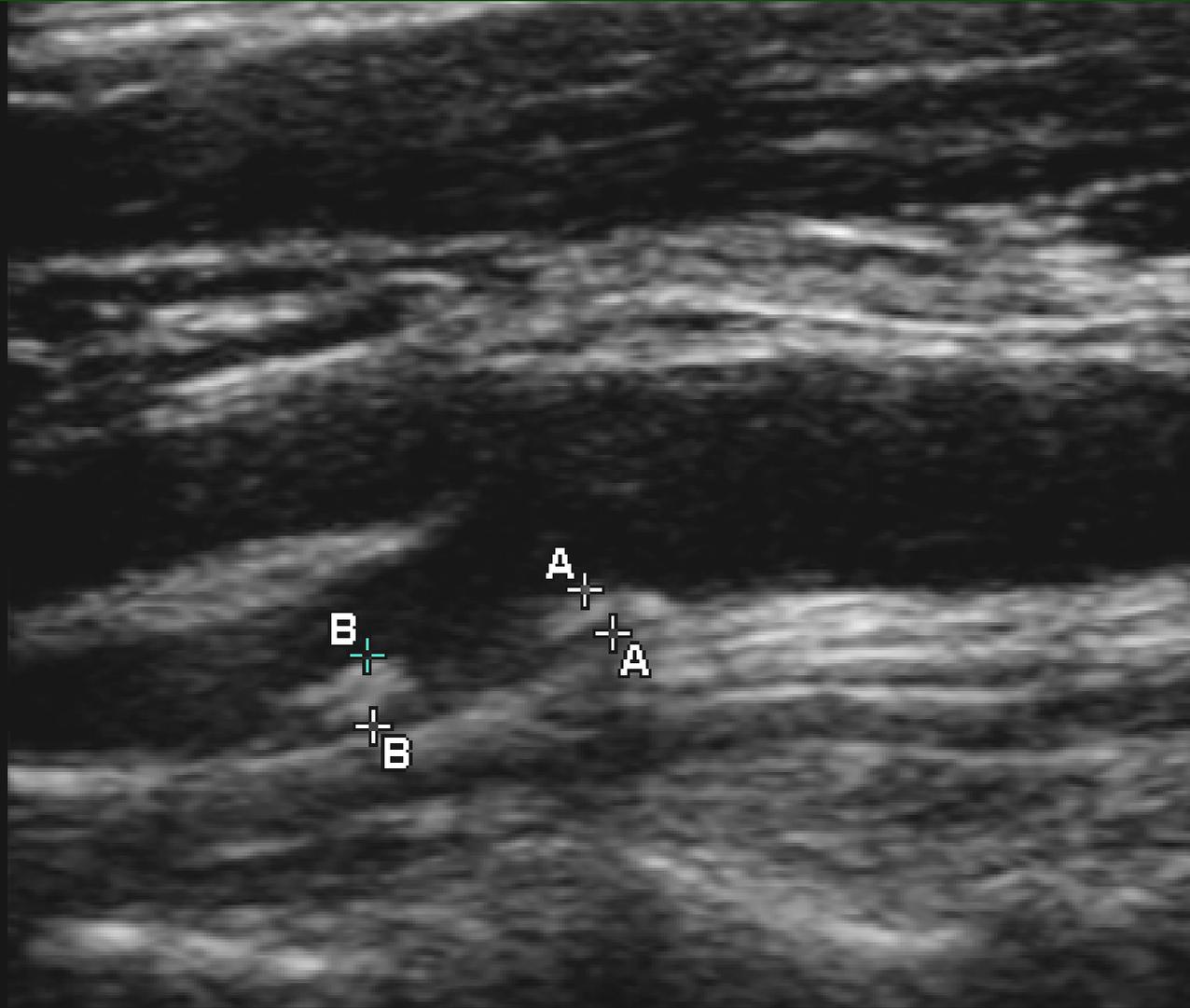
Izq...



2,3

Anter P Media 0,818mm Máx. 0,923mm Anch 9,7mm

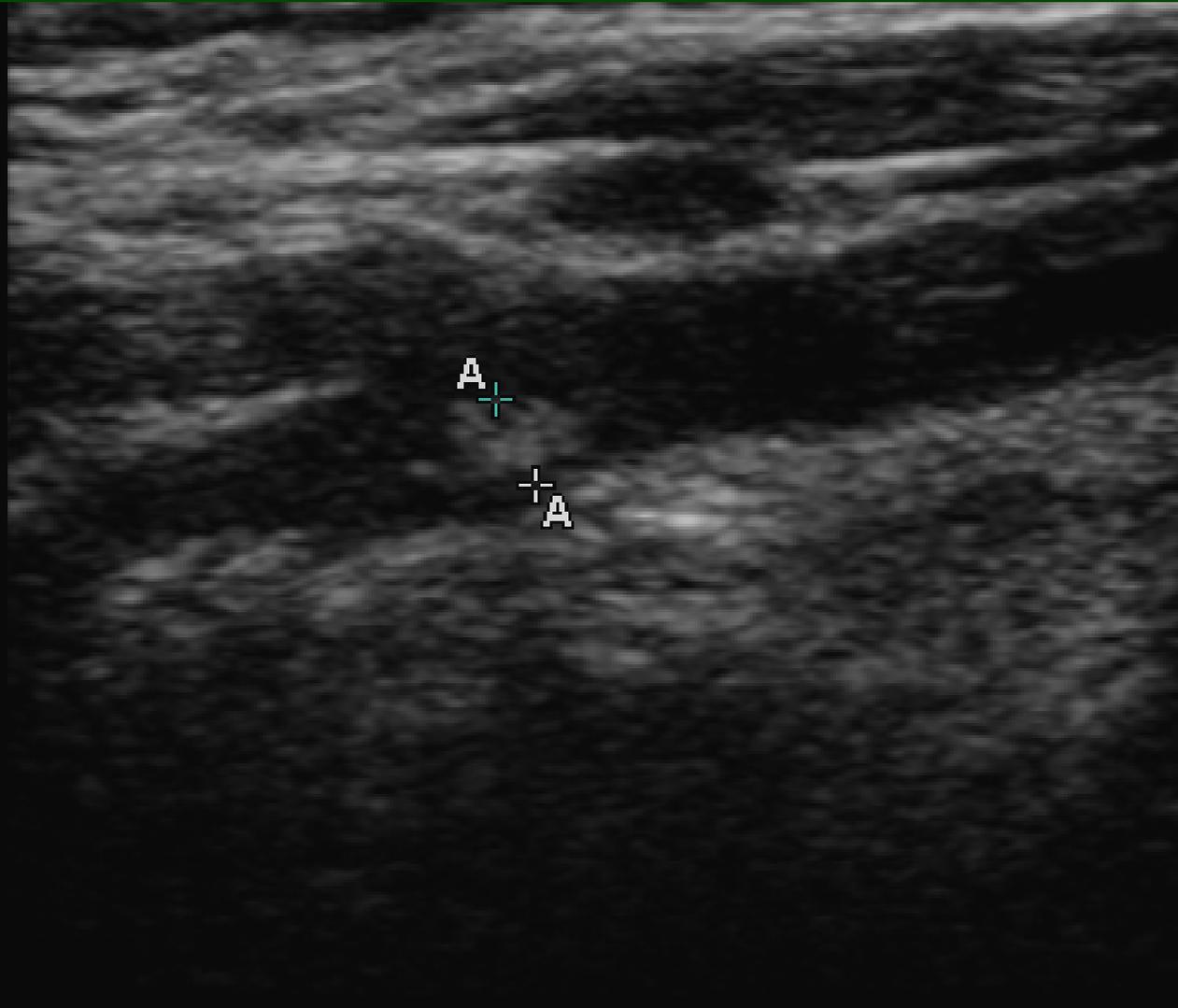
Placas en bulbo y carótida interna



A 0,17cm

B 0,23cm

Placa en bulbo carotídeo



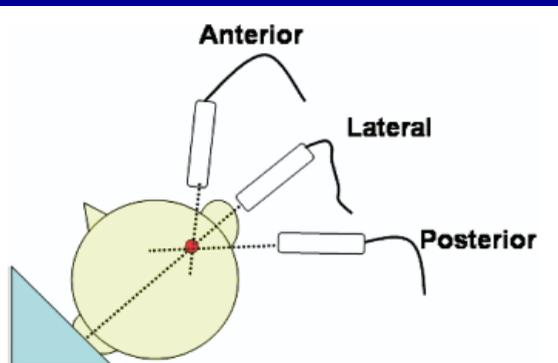
A 0,31cm

3,

Protocolo de eco carotídea GIM

- Medir el GIM en 1 cm distal de la pared lejana de cada ACC, desde tres proyecciones diferentes.
- Búsqueda de placas en ambas paredes de ACC, bulbo y ACI de ambos lados.

Placa: engrosamiento focal un $>50\%$ mayor que la pared circundante o un engrosamiento focal con un $GIM > 1,5$ mm que protuya en la luz del vaso.



Stein JH. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:93-111.

Factores de riesgo asociados con el GIM

	Mean Common Carotid IMT	
	Unadjusted	Adjusted
Age	0.544‡	
Body mass index	0.232†	0.092
Systolic blood pressure	0.390‡	0.208†
Diastolic blood pressure	0.254‡	0.083
Glucose	0.307‡	0.158*
Total cholesterol	0.274‡	0.199†
Cholesterol-years score	0.471‡	0.111
LDL cholesterol	0.278‡	0.224†
HDL cholesterol	-0.117	-0.268‡
Total cholesterol/HDL ratio	0.241*	0.309‡
Ln triglycerides	0.259‡	0.156*
Apolipoprotein B	0.273‡	0.212†
Apolipoprotein A1	-0.059	-0.116
Ln lipoprotein(a)	0.042	0.030
Leukocyte count	0.190*	0.217†
Homocysteine	0.055	0.018

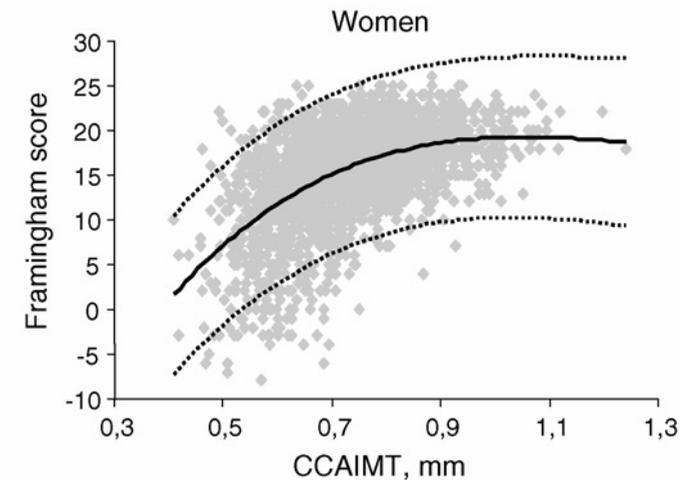
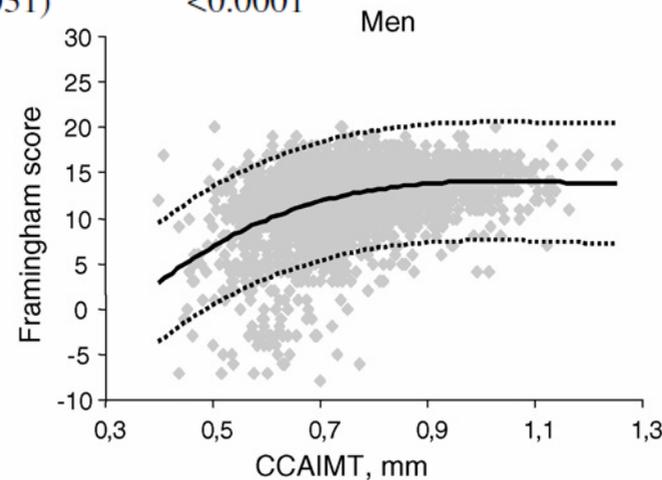
* $P < 0.05$; † $P < 0.01$; ‡ $P < 0.001$.

Correlación del GIM con factores de riesgo y tablas de Framingham

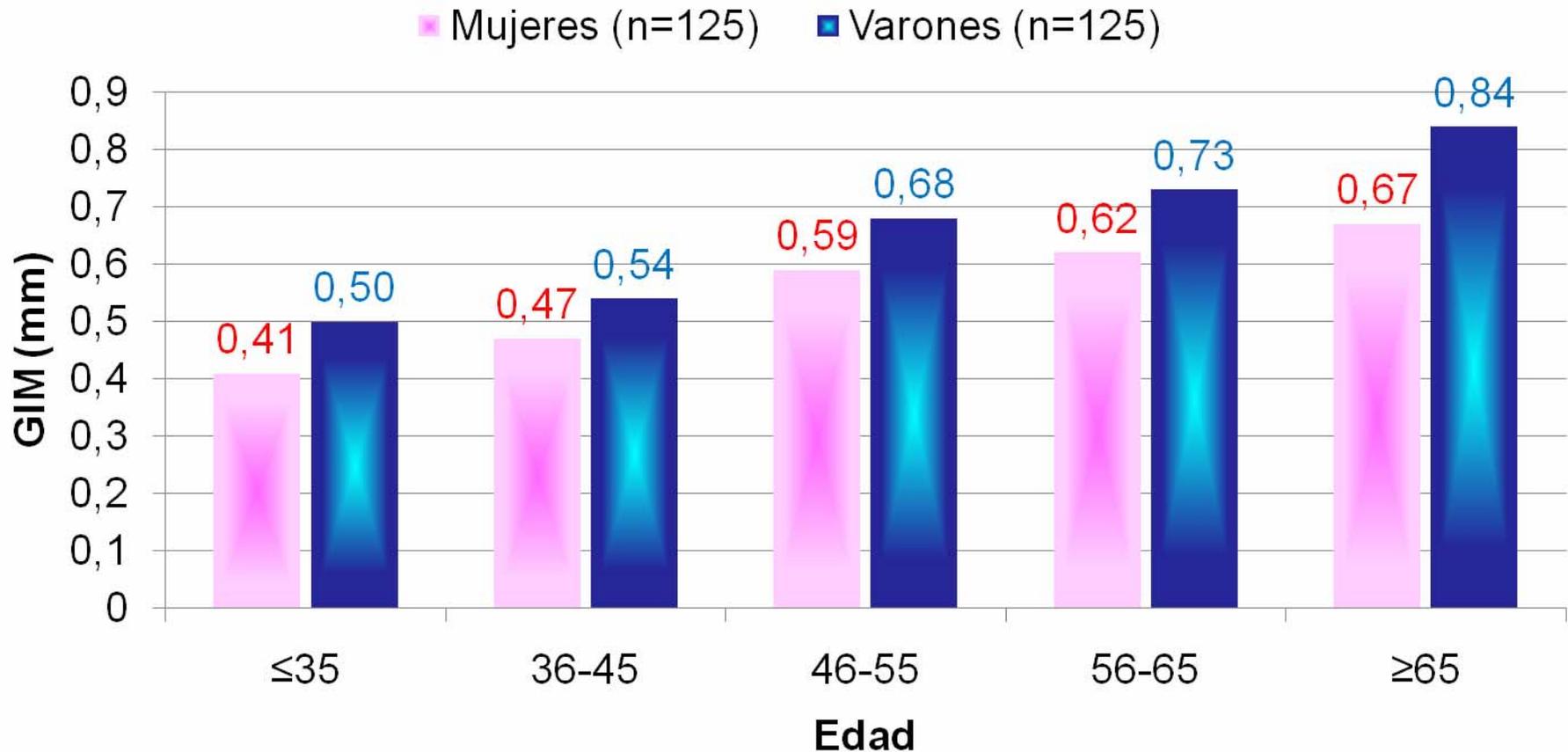
Association between the components of the Framingham score and CCAIMT (N= 5199)

	<i>b</i> (S.E.)	<i>p</i>
Age (years)	0.0051 (0.0001)	<0.0001
Male sex	0.0415 (0.0030)	<0.0001
Tobacco use	0.0272 (0.0042)	<0.0001
Total cholesterol (g/l)	0.0123 (0.0035)	0.0005
HDL cholesterol (g/l)	-0.0373 (0.0094)	<0.0001
Systolic BP (mm Hg)	0.0010 (0.0001)	<0.0001
Antihypertensive treatment use	0.0253 (0.0031)	<0.0001

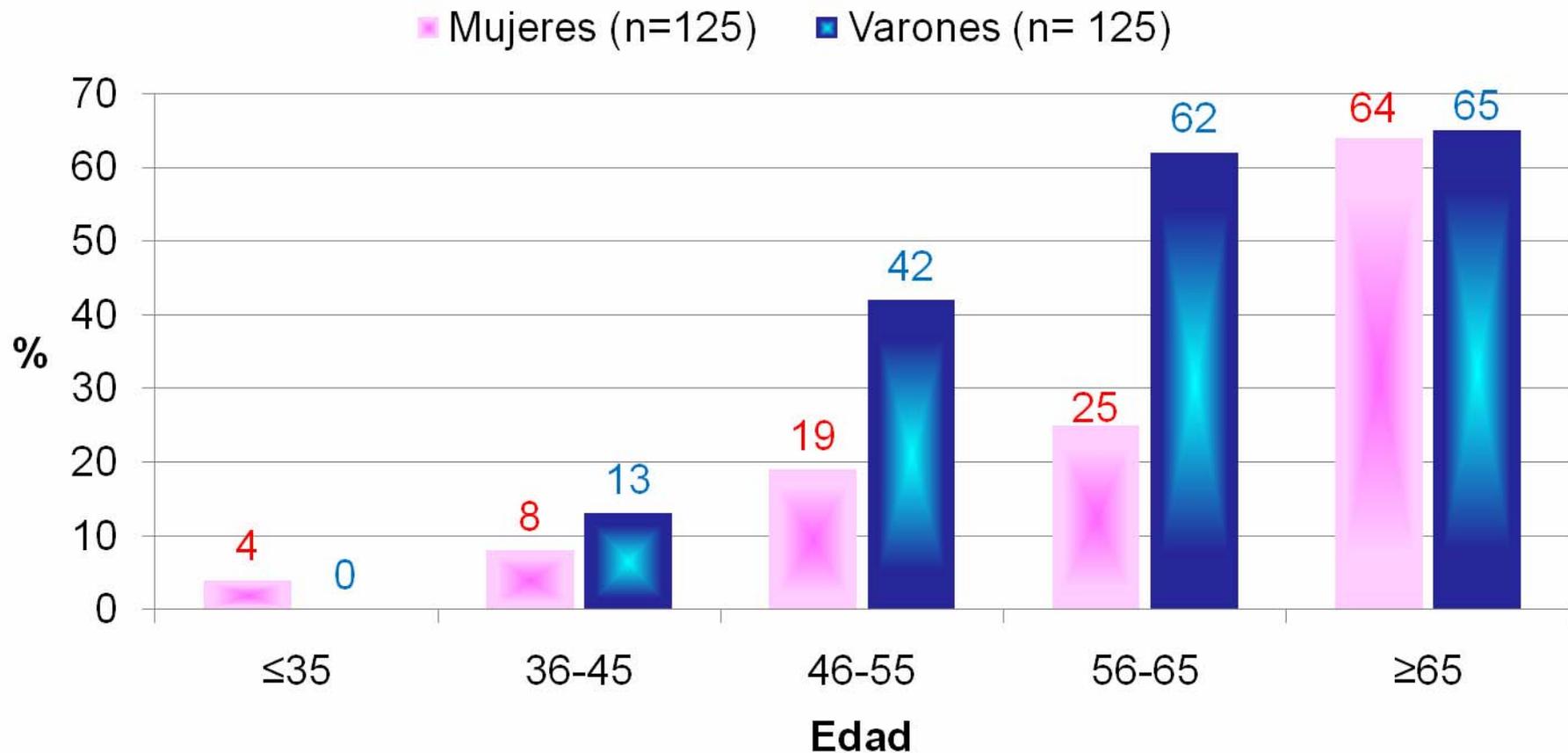
PARC Study
n = 6416



Variación del GIM medio de carótida común en sujetos sanos según sexo y edad

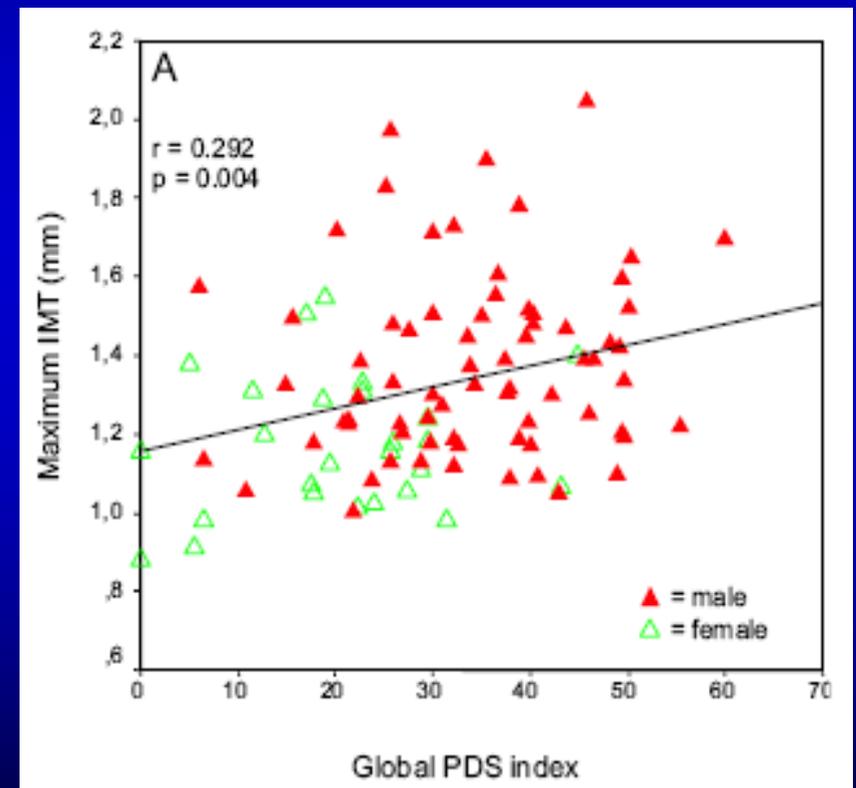
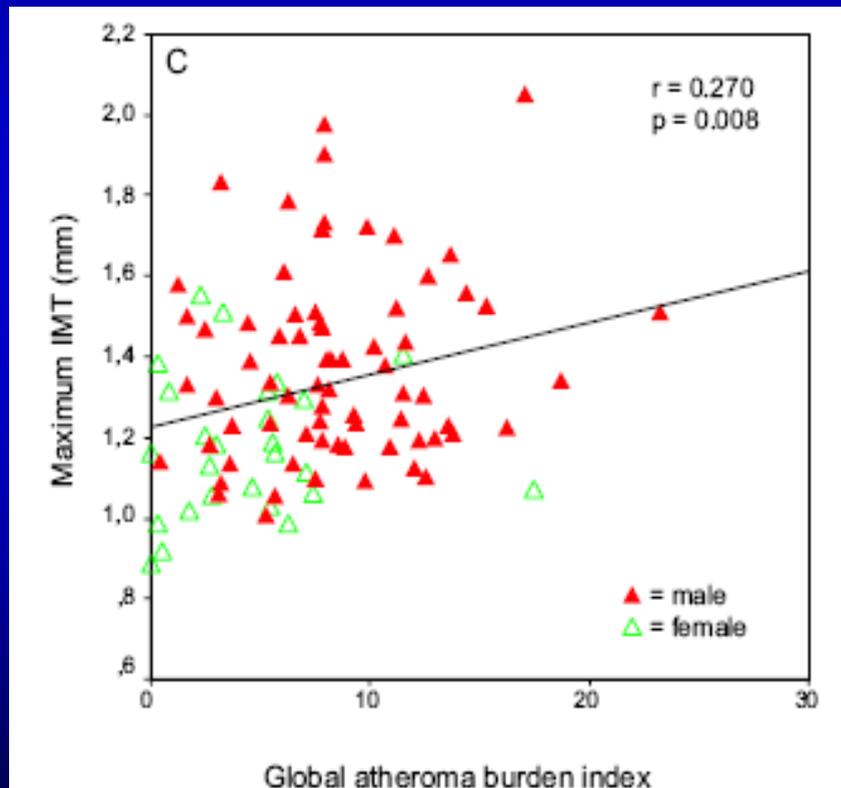


Porcentaje de sujetos sanos con placas en carótidas según sexo y edad

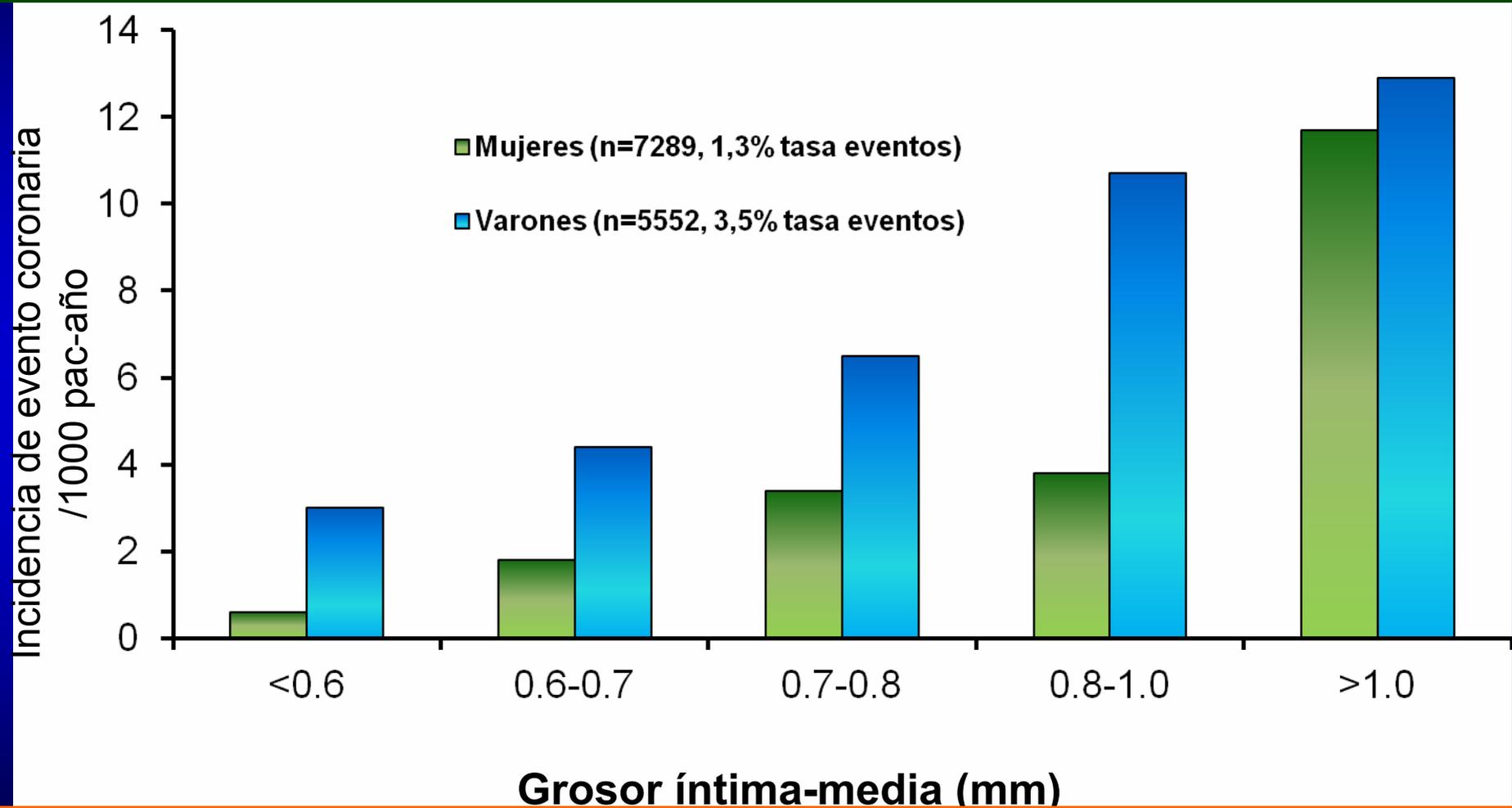


El GIM como predictor de eventos cardiovasculares

Correlación entre el GIM y la angiografía cuantitativa coronaria



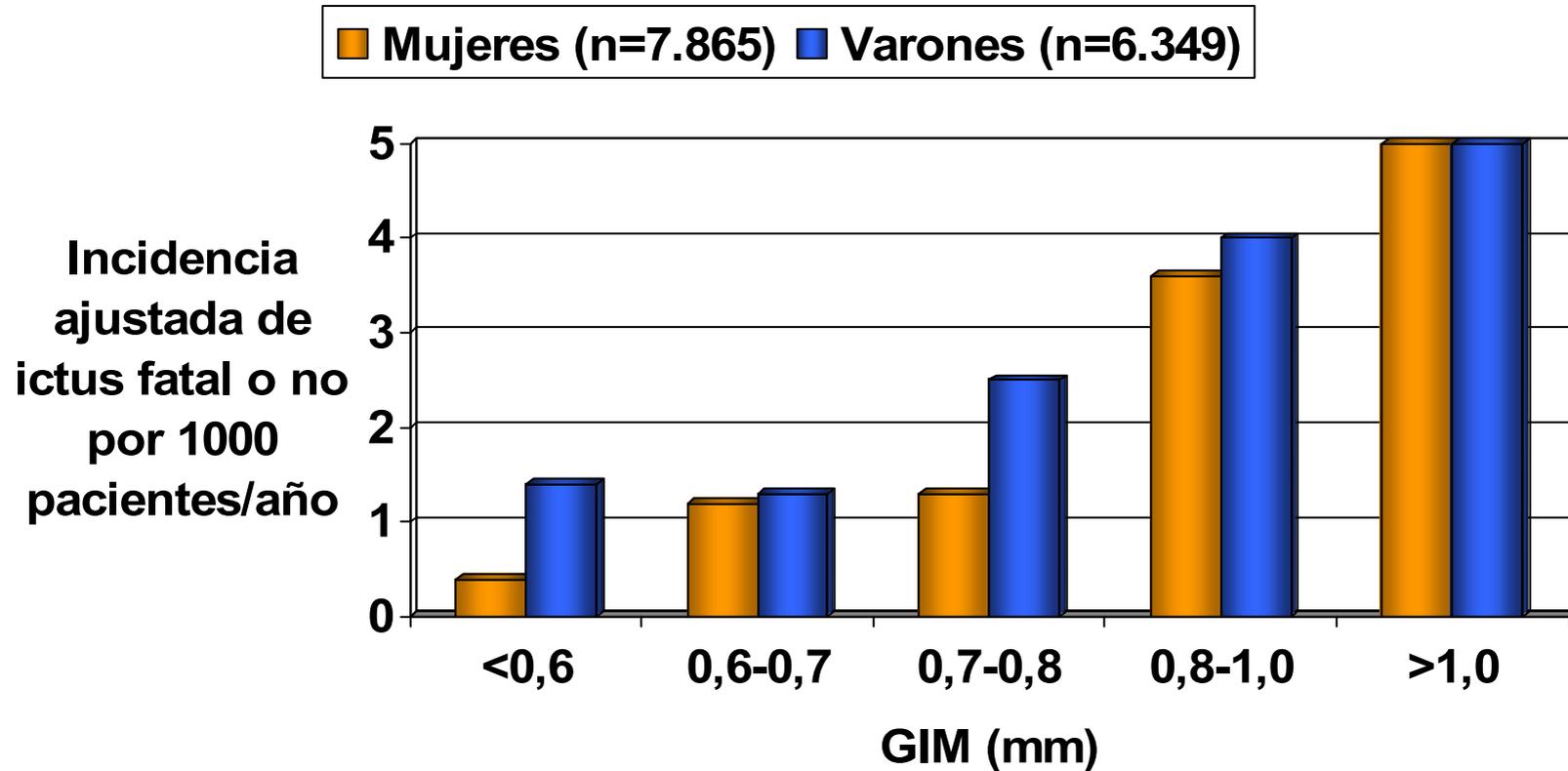
ARIC: Relación entre el GIM y el riesgo de IAM o muerte coronaria tras 5,2 años de seguimiento



Cada 0,2 mm de GIM aumenta el riesgo de IAM un 33%

Chambless LE. *Am J Epidemiol.* 1997;146:483-494.

Estudio ARIC: El GIM predice la futura incidencia de Ictus

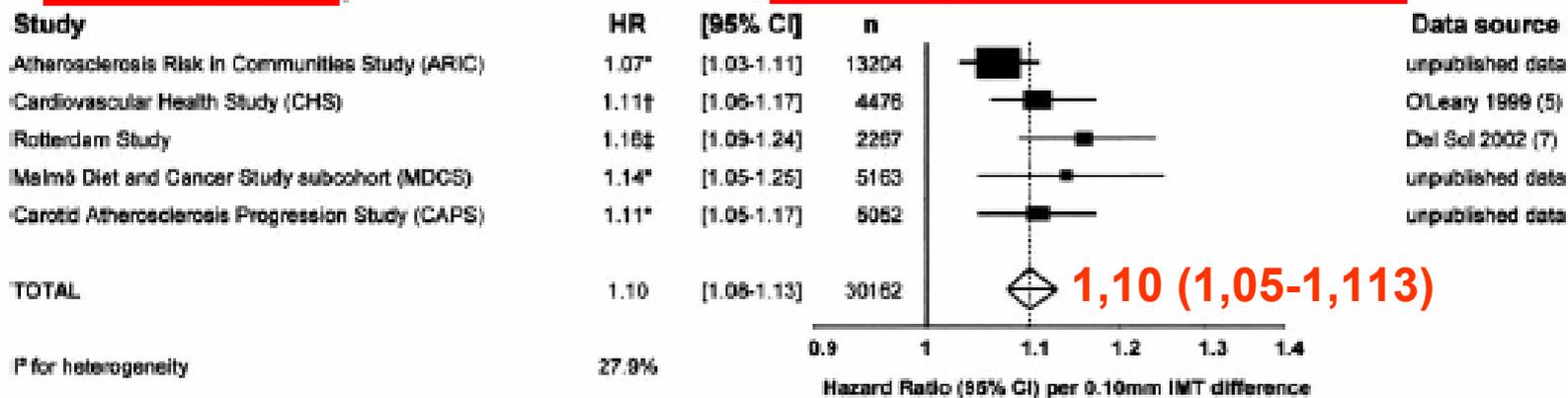


Cada 0,2 mm de GIM aumenta el riesgo de ictus un 28%

Chambless LE. Am J Epidemiol 2000;151:478-87.

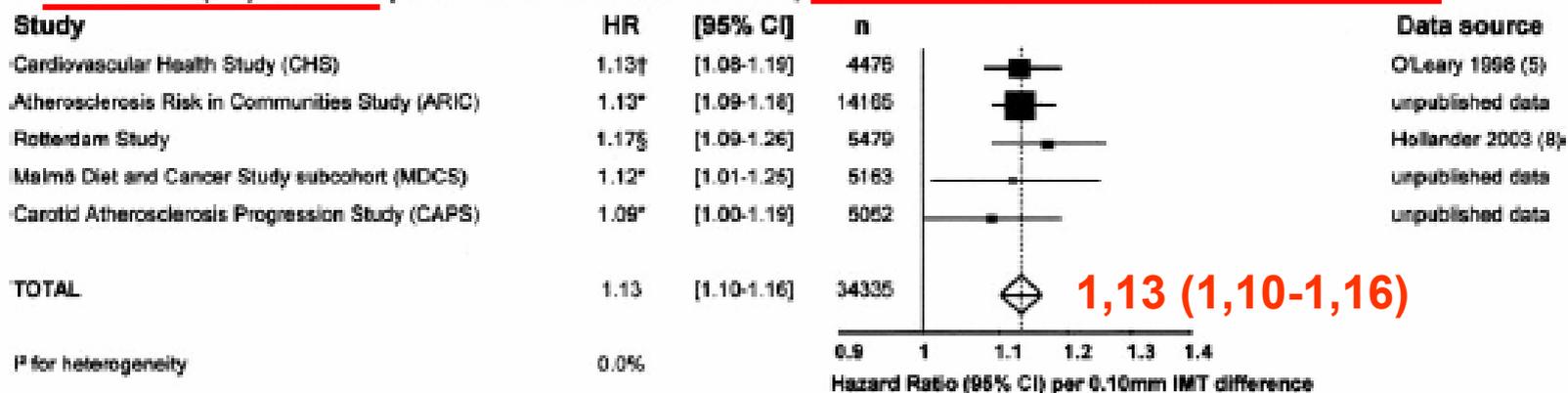
Metaanálisis: riesgo de ictus e IAM por cada 0,1 mm de incremento del GIM

A Hazard ratio (HR) for MI per 0.1mm difference in CCA-IMT, adjusted for age, sex and other vascular risk factors



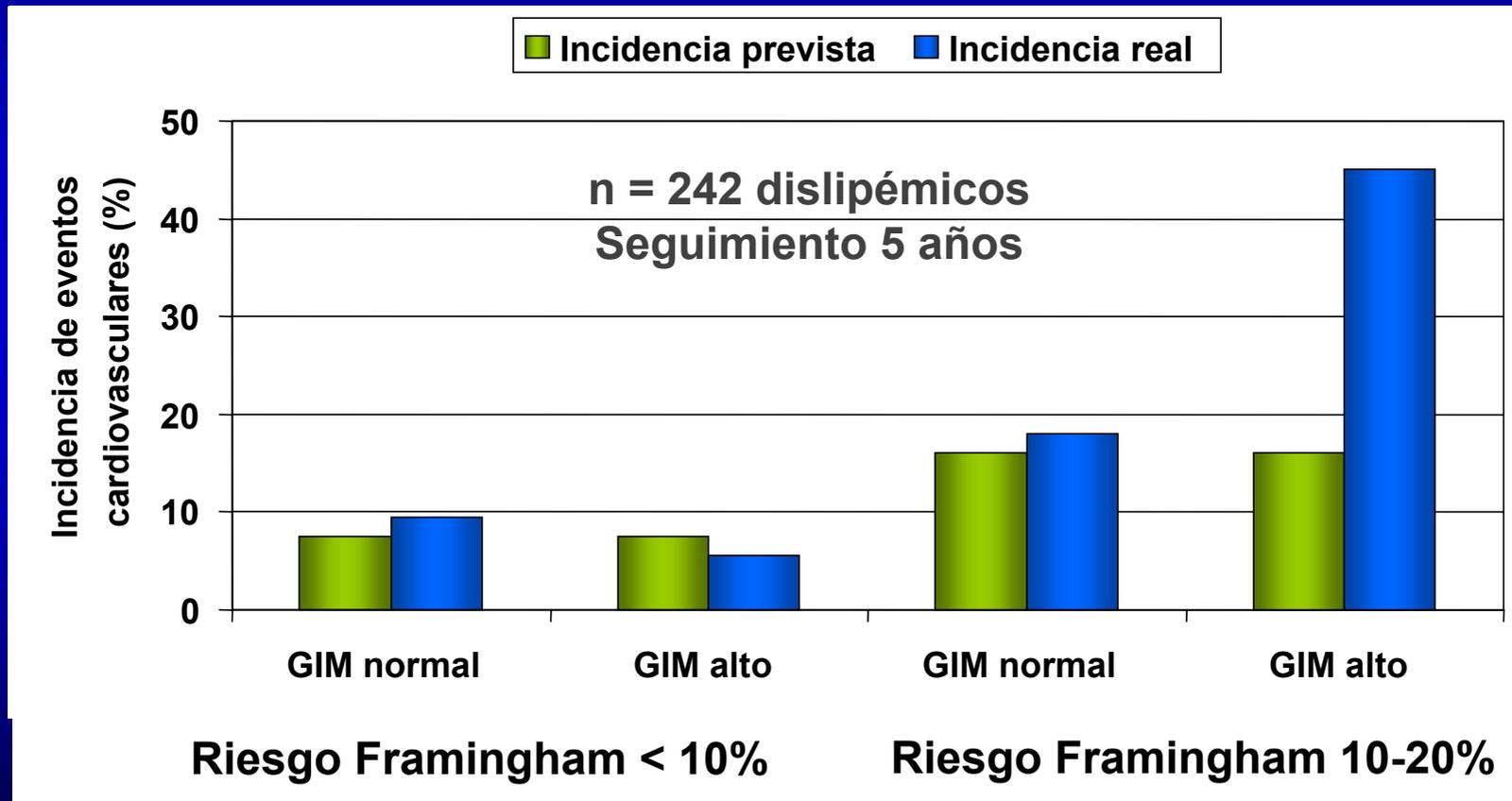
n = 37.197, 5,5 años de seguimiento

B Hazard ratio (HR) for stroke per 0.1mm difference in CCA-IMT, adjusted for age, sex and other vascular risk factors



¿Aporta algo el GIM a los factores de riesgo clásicos en la predicción de futuros eventos?

Efecto de la determinación del GIM máximo sobre la predicción del riesgo coronario estimado mediante Framingham



Riesgo coronario a 10 años según GIM o presencia de placas

Table 2 Ten-year CHD risk by absence or presence of subclinical atherosclerosis in asymptomatic people

Type of test	Test result	Sex, age (years)	CHD risk (%)	Study
<i>Positive</i>				
Carotid IMT	Overall mean ≥ 1.13 mm (>95 th percentile)	Men, 45-65	14	ARIC ¹³
Carotid IMT	Overall mean ≥ 0.97 mm (>95 th percentile)	Women, 45-65	11	ARIC ¹³
Carotid IMT	Maximal common ≥ 1.18 mm (>5 th quintile)	Men/women, ≥ 65	15	CHS ¹⁴
Carotid plaque	Focal protrusion >1.5 mm or mineralization	Men, 42-60	25	KIHD ¹⁵
<i>Negative</i>				
Carotid IMT	Overall mean <0.67 mm (<1 st tertile)	Men, 45-65	3	ARIC ¹³
Carotid IMT	Overall mean <0.61 mm, (<1 st tertile)	Women, 45-65	1	ARIC ¹³
Carotid IMT	Maximal common <0.87 mm (1st quintile)	Men/women, ≥ 65	4	CHS ¹⁴
Carotid plaque	No discernible plaque nor wall thickening	Men, 42-60	8	KIHD ¹⁵

Simon A. Eur Heart J 2007;28:2967-71.

Concordancia entre el riesgo coronario según FRS y el GIM

Concordance between the Framingham Risk Scores and percentiles of CIMT and plaque burden and risk categories obtained by replacing vascular age for chronological age as a risk factor^a

n=409 dislipémicos

10-Year CHD risk

¡¡80% tenía más aterosclerosis de la predicha!!

Carotid IMT and plaque burden

Low (<25th percentile)	53 (28)	36 (20.5)	13 (31)
Intermediate (25th–75th percentile)	47 (25)	38 (21.5)	9 (21)
High (>75th percentile)	91 (48)	102 (58)	20 (48)

¿Qué aporta el GIM a la ecuación de riesgo de Framingham?

MESA

n = 6698 adultos de ambos sexos
Edad entre 45 y 84 años
Seguimiento 5,3 años

AUC 0,772 (0,74-0,80)

Con los factores de riesgo clásicos



AUC 0,782 (0,75-0,81)

Al añadir GIM max de ACC

The Rotterdam Study

Casos-control anidado
374 ictus o IAM y 1496 controles
Seguimiento 4,2 años

AUC 0,72 (0,69-0,75)

Con los factores de riesgo clásicos



AUC 0,75 (0,72-0,78)

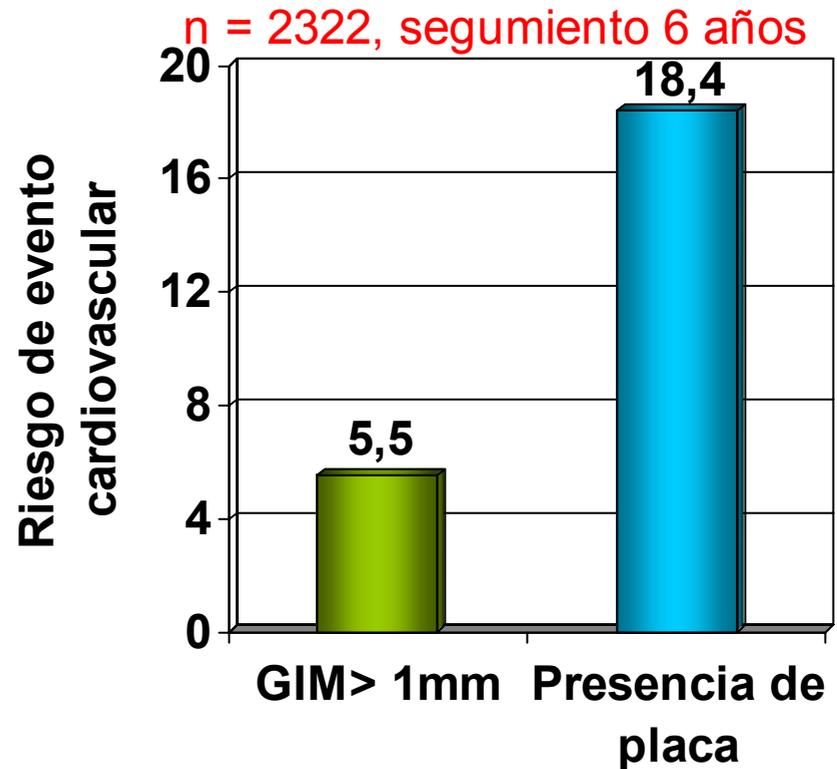
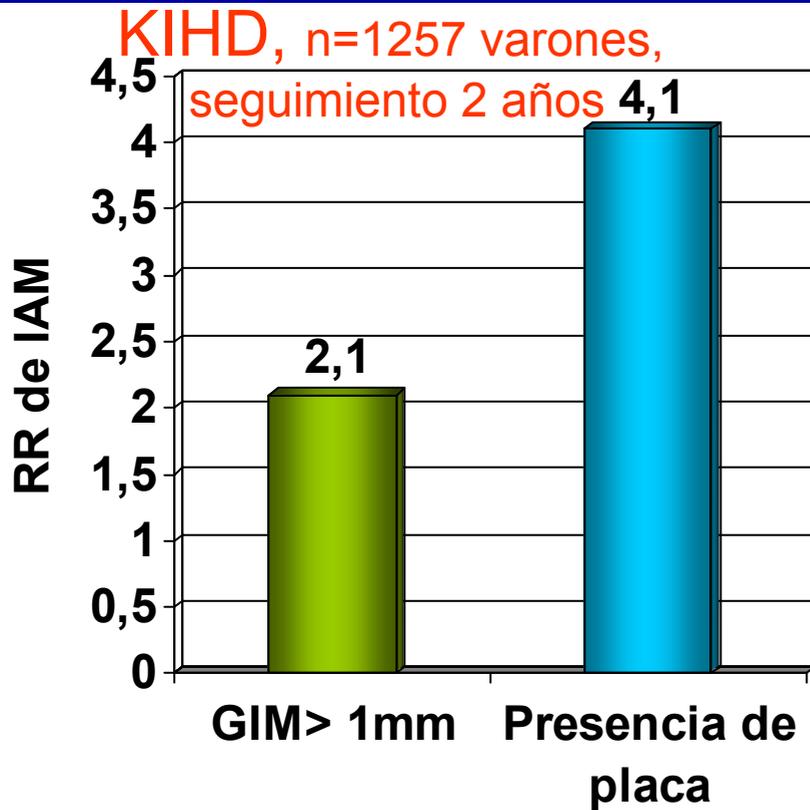
Al añadir GIM max de ACC

Folson AR. Arch Intern Med 2008;168:1333-9.
Iglesias del Sol A. Eur Heart J. 2002;23:934-40.

Placas versus GIM

- El área de la placa se correlaciona mucho mejor con los factores de riesgo que el GIM (R^2 0,15 versus 0,50)
- El área de la placa predice mejor eventos que el GIM, sobretodo en mujeres.
- Buena correlación entre la presencia de placas carotídeas y coronarias.
- Placas ecolucentes empeoran el pronóstico.

GIM versus placa para predecir eventos cardiovasculares



GIM y predicción de riesgo

- El GIM es un modesto predictor independiente de enfermedad coronaria e ictus.
- El GIM añade poca información pronóstica a las ecuaciones de predicción de riesgo.
- Las placas carotídeas son mejores predictoras riesgo cardiovascular que el GIM.

Efecto de fármacos
hipolipemiantes sobre la
progresión del GIM.

¿Es un marcador subrogado?

EL GIM crece una media de
0,014mm
(IC95% 0,012-0,017)
por año.

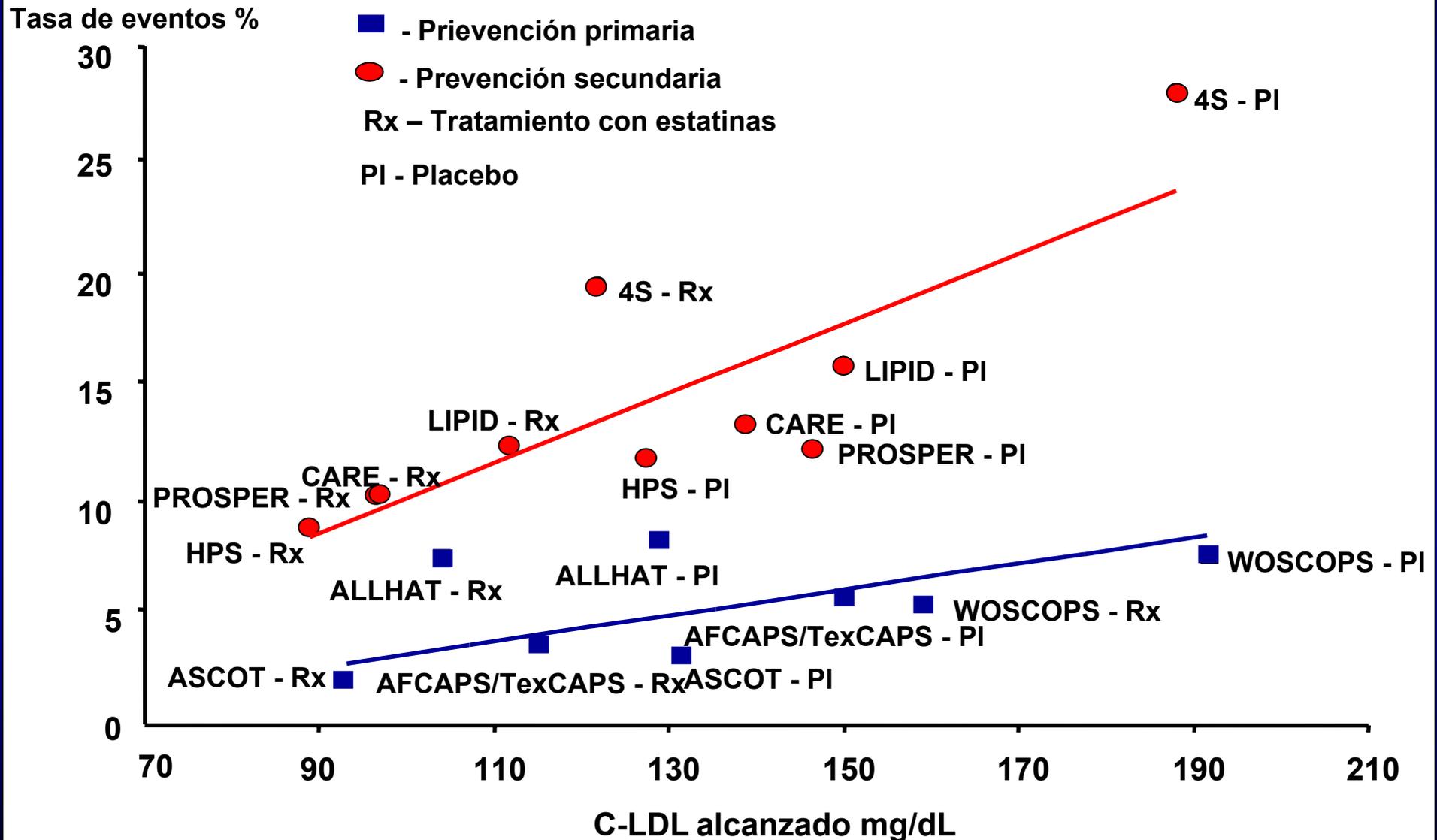
Efecto de diferentes fármacos hipolipemiantes sobre el GIM

Table 1 Summary of trials assessing lipid-modifying drug efficacy on atherosclerosis progression

Tri B-mode ultrasound trials	Year of publication	Duration of study (years)	Treatment comparison	Number of patients	Mean age	Patients' details	Treatment effect on lipid levels of LDL-C	Treatment effect on lipid levels of HDL-C	CIMT progression (mm/year)	Primary outcome parameter
CLAS	1993	4	C/N vs. PI	78	40–59	CAD	35%	33%	–0.10	mean common carotid IMT
Mack <i>et al.</i> [48]	1993	1	C/N vs. PI	188	40–59	CAD	–39%	40%	–0.03	mean common carotid IMT
ACAPS	1994	3	L20–40 vs. PI	919	62	asyp athero	–28%	5%	–0.0150	mean maximum carotid IMT
KAPS	1995	3	P40 vs. PI	424	57	asyp athero, CAD < 10%	–29%	5%	–0.0140	mean carotid IMT
PLAC II	1995	3	P20–40 vs. PI	151	63	CAD	–27%	–3%	–0.0082	mean maximum carotid IMT
MARS	1996	4	L80 vs. PI	188	58	CAD	–48%	5%	–0.0430	mean carotid IMT
CAIUS	1996	3	P40 vs. PI	305	55	asyp athero	–24%	4%	–0.0132	mean maximum carotid IMT
REGRESS	1998	2	P40 vs. PI	255	56	CAD	–29%	8%	–0.0250	mean femoral and carotid IMT
LIPID	1998	4	P40 vs. PI	522	61	CAD	–8%	–4%	–0.0155	mean carotid IMT
BCAPS	2001	1.5	F40 vs. PI	793	62	asyp athero	–23%	–	–0.0167	mean common carotid IMT
ASAP	2001	2	A80 vs. S40	325	48	FH, CVD 31%	–9%	–2%	–0.0330	mean carotid IMT
ARBITER 1	2002	1	A80 vs. P40	161	60	asyp athero or CVD 46%	–21%	–4%	–0.0590	mean carotid IMT
ARBITER 2	2004	1	ERN + st vs. PI +st	167	67	CAD	3%	21%	–0.03	mean common carotid IMT
ARBITER 3	2006	2	ERN + st vs. PI +st	130	67	CAD	–	23%	–0.041	mean common carotid IMT
METEOR	2007	2	R60 vs. PI	984	57	asyp athero, low risk	–49%	8%	–0.0145	mean maximum carotid IMT
RADIANCE 1	2007	2	T60+A vs. A	850	46	FH	–21%	52%	–0.0006	mean maximum carotid IMT
RADIANCE 2	2007	1.8	T60+A vs. A	752	57	mixed dyslipidemia	–18%	63%	0.0050	mean maximum carotid IMT

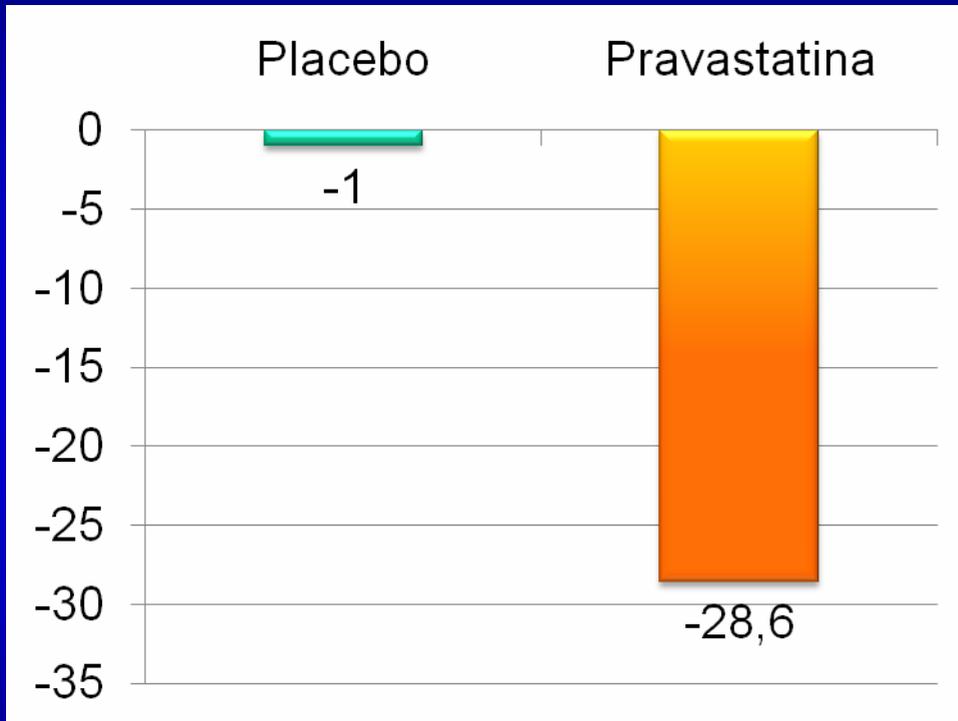
Treatment effects on lipid levels and on CIMT progression are expressed as the differences between the active treatment group and the control group. See text for definitions of trial abbreviations. CAD, coronary artery disease; C/N, colestipol/niacin therapy; IMT, intima–media thickness; PI, placebo; P40, pravastatin 40 mg; asyp athero, asymptomatic atherosclerosis; L20–40, lovastatin 20 to 40 mg; P20–40, pravastatin 20 to 40 mg; L80, lovastatin 80 mg; F40, fluvastatin 40 mg; A80, atorvastatin 80 mg; CVD, cardiovascular disease; FH, familial hypercholesterolemia; S40, simvastatin 40 mg; ERN, extended release niacin; st, statin; R60, rosuvastatin 60 mg; T60, torcetrapib 60 mg.

C-LDL cuanto más bajo mejor

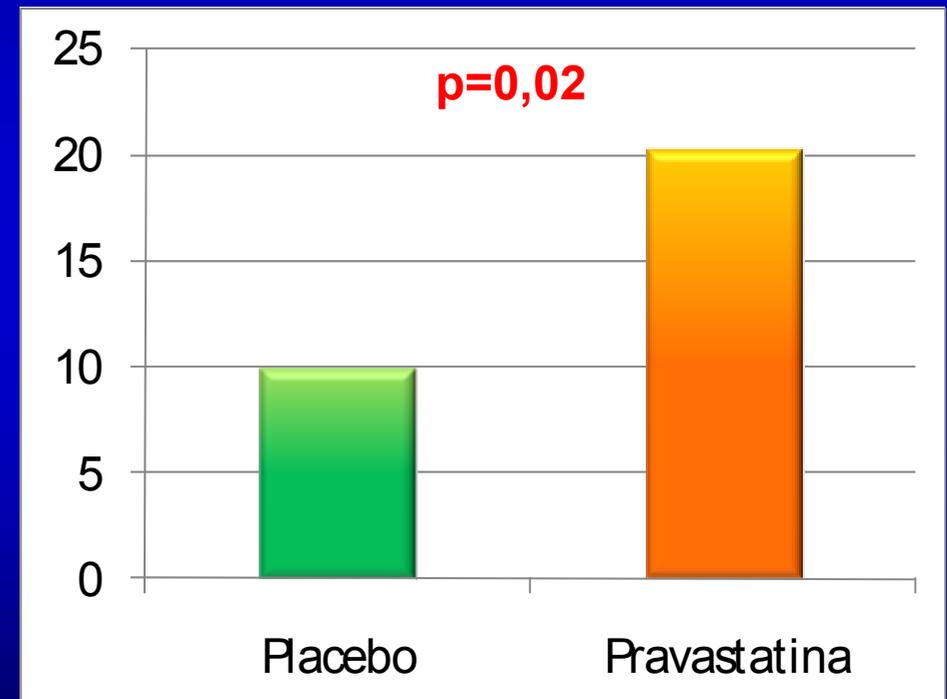


Estudio REGRESS

Descenso c-LDL



Eventos cardiovasculares



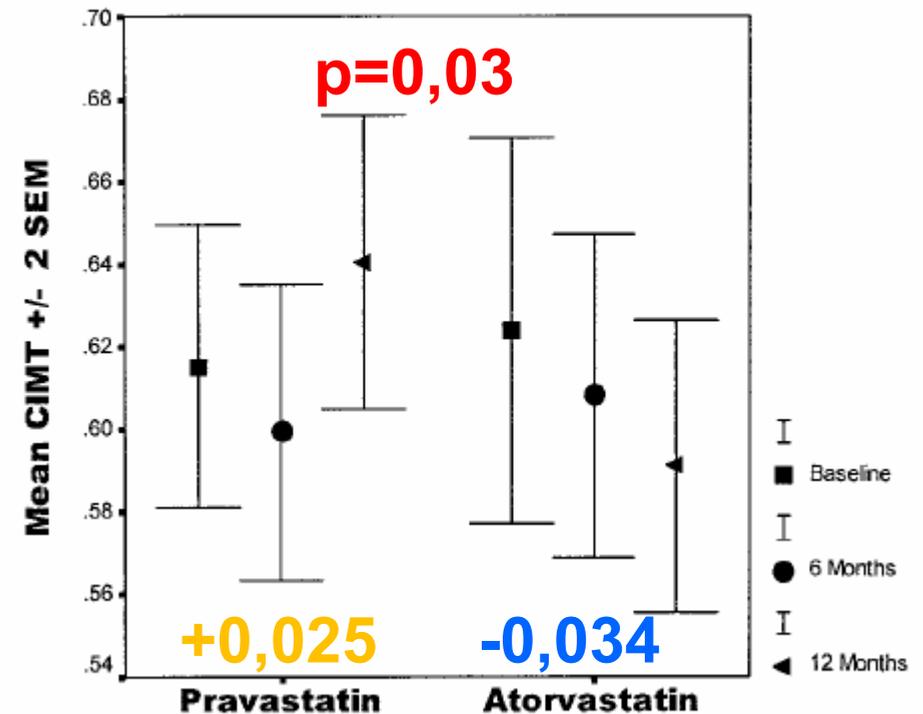
GIM	Prava	Placebo	p
Medio	0,00±0,20	0,05±0,20	0,008
Máximo	-0,01±0,21	0,05±0,22	0,002

De Groot E. JACC 1998;31:1561-7.

Estudio ARBITER

n = 161 dislipémicos
A80 versus P40
Seguimiento 1 año

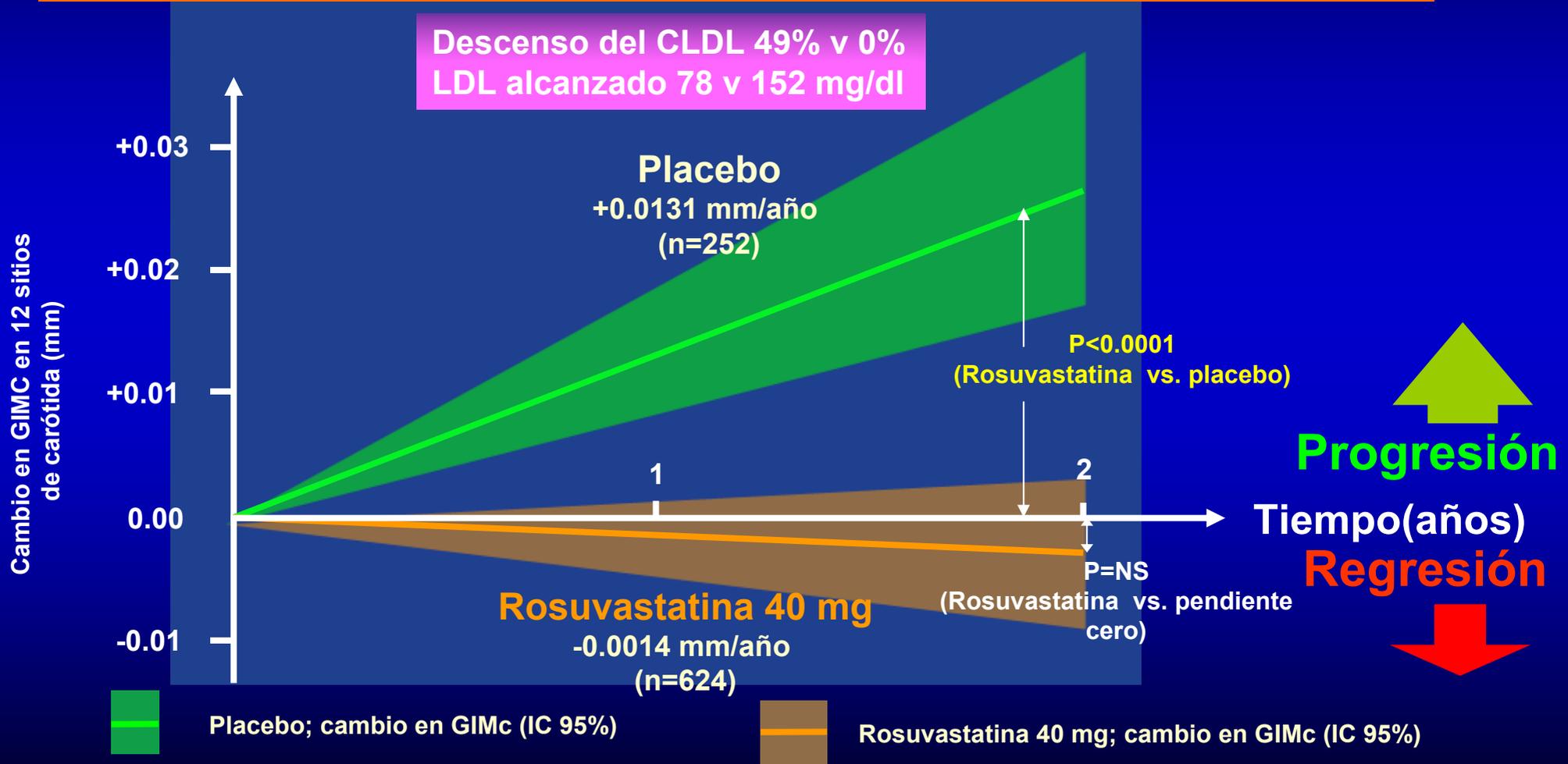
	12 Months		P
	Pravastatin (n=70)	Atorvastatin (n=68)	
Total cholesterol, mg/dL	190±40	146±36	<0.001
LDL cholesterol, mg/dL	110±30	76±23	<0.001
HDL cholesterol, mg/dL	52±15	50±18	0.506
Triglycerides, mg/dL	185±105	134±77	0.002
C-reactive protein, mg/dL	0.36±0.34	0.21±0.21	0.005
Fibrinogen, mg/dL	369±82	375±76	0.65



Taylor AJ. Circulation 2002;106:2055-60.

Estudio METEOR

n = 984, RCV <10% c-LDL medio de 156 mg/dl, GIM entre 1,2 - 3,5 mm
Rosuvastatina 40 mg versus placebo. Seguimiento 2 años

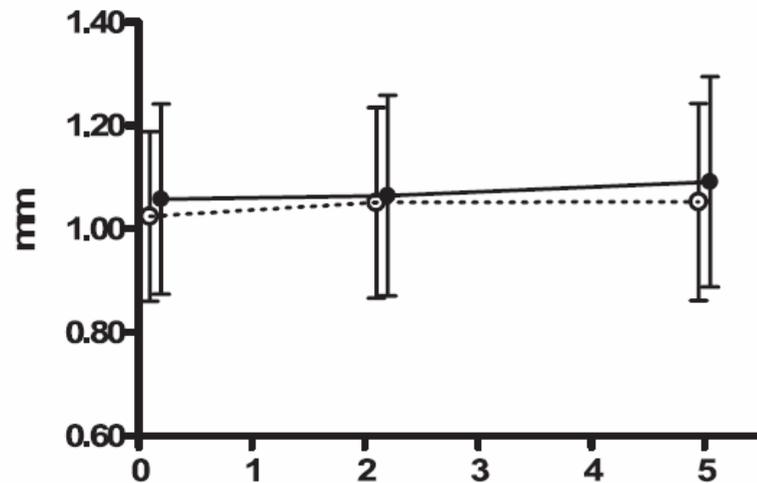


Estudio FIELD

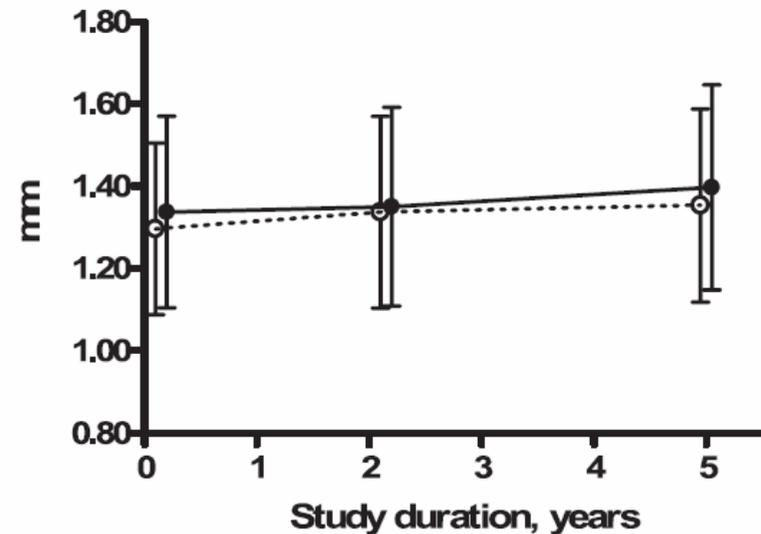
n =170 diabéticos, seguimiento 5 años. Fenofibrato versus placebo

Serum cholesterol, mg/dl	190 (174-207)		197 (183-221)	190 (173-205)	167 (146-188)†	<0.001
LDL cholesterol, mg/dl	118 (105-130)	↑ 8%	128 (110-145)	120 (103-133)	103 (85-120)†	↓ 14% <0.001
TG, mg/dl	147 (109-182)		134 (100-194)	136 (105-190)	97 (73-148)†	<0.001
HDL cholesterol, mg/dl	43 (37-50)		44 (38-53)	45 (40-55)	44 (39-53)	NS

Mean IMT



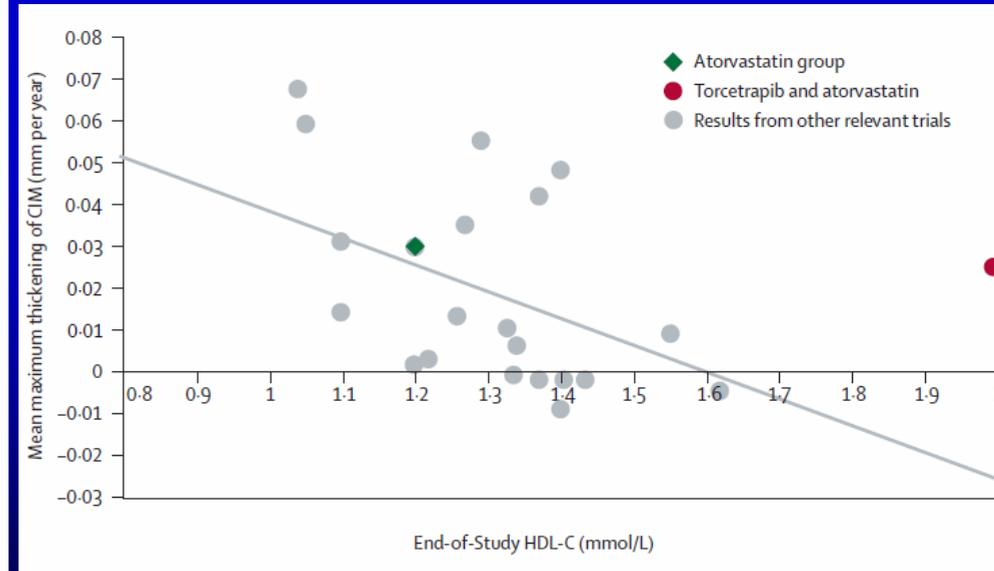
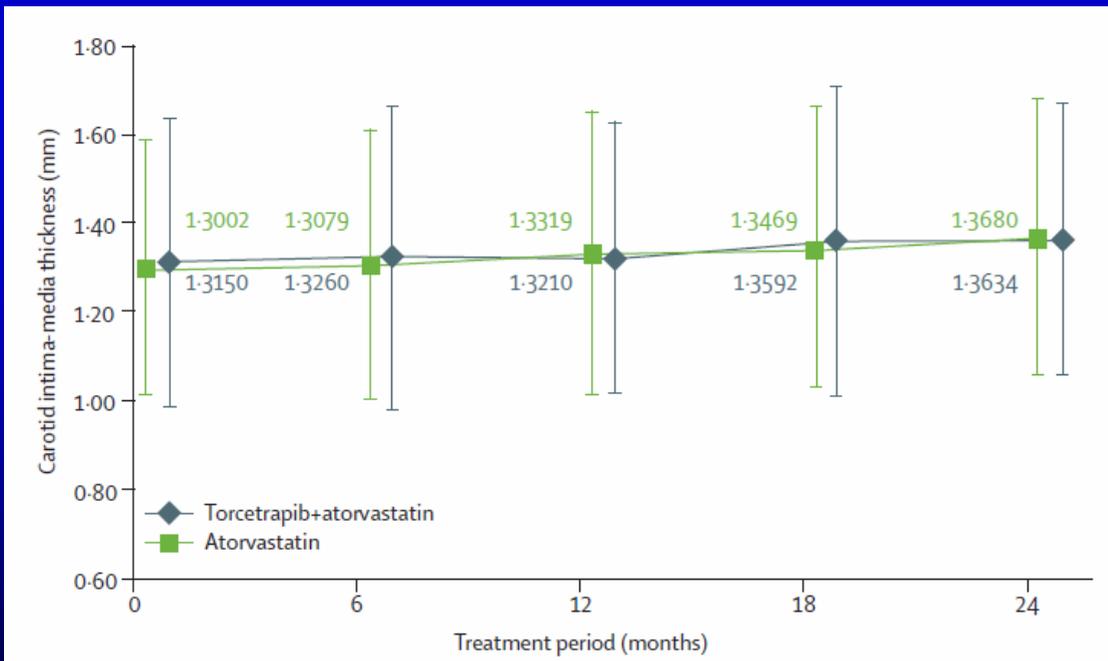
Max IMT



Estudio RADIANCE 2

n = 752 Dislipemia mixta
24 meses de seguimiento
Atorva versus Atorva +Torcetrapib

Change from baseline	A	A+T	
Total cholesterol	2.3% (0.8)¶	5.9% (0.8)¶	0.002
LDL cholesterol 100 mg/dl	4.4% (1.5)¶	-13.3% (1.5)¶	<0.0001
HDL cholesterol	-1.8% (1.4)¶	61.6% (1.4)¶	<0.0001
Triglycerides (%)	1.5% (-19.0 to 29.5)	-12.6% (-31.3 to 9.4)	<0.0001
Systolic blood pressure (mm Hg)†	1.5 (6.9)†	6.6 (9.2)†	<0.0001**
Diastolic blood pressure (mm Hg)†	0.6 (4.5)†	2.5 (5.0)†	<0.0001**

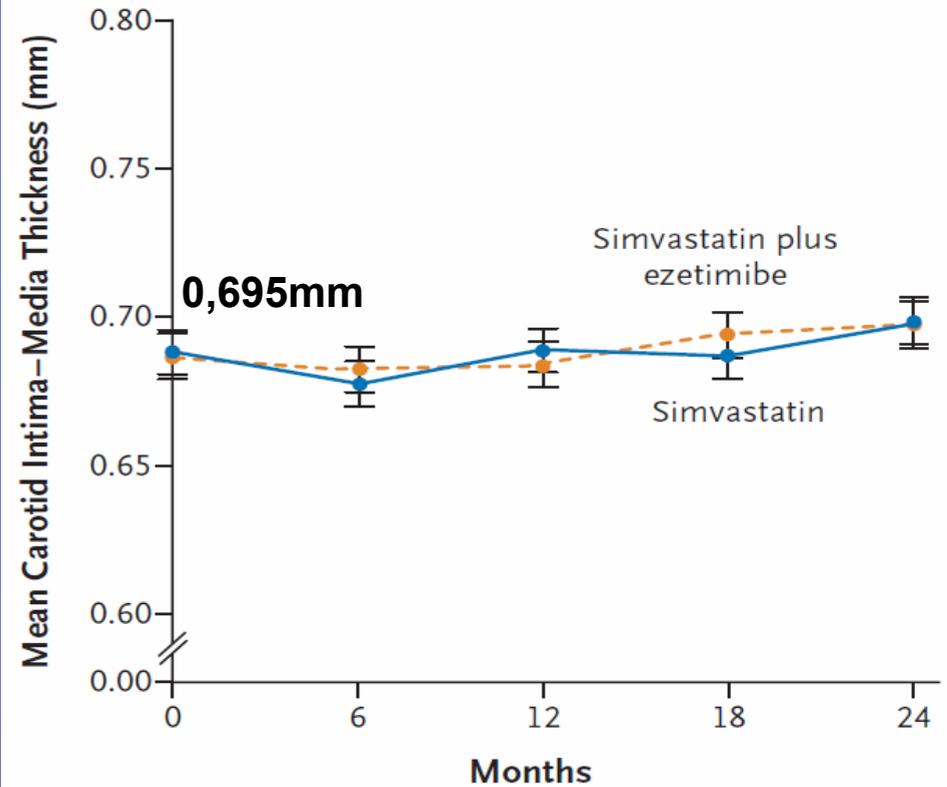
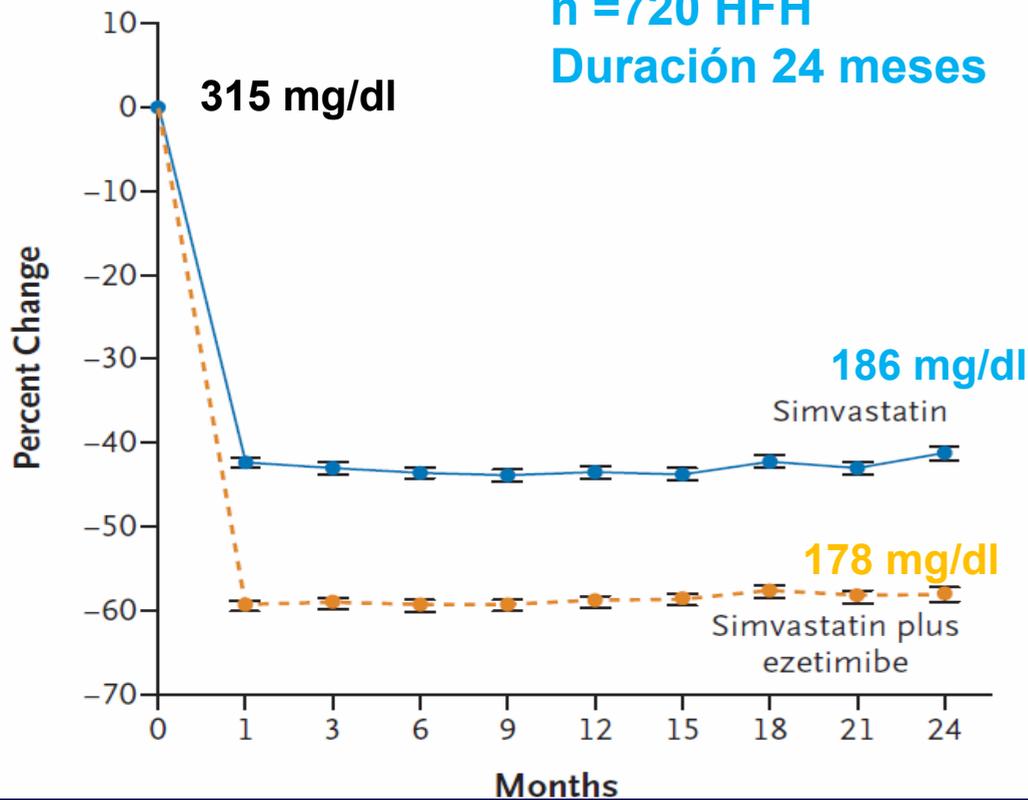


Bots ML. Lancet 2007; 370: 153-60.

Estudio ENHANCE

LDL Cholesterol

n = 720 HFH
Duración 24 meses



Kastelein JJP. N Engl J Med 2008;358:1431-43.

Estudio CASHMERE

- 399 mujeres postmenopáusicas e hipercolesterolémicas.
- GIM basal medio 0,697mm
- Seguimiento 12 meses.
- Atorvastatina (80 mg/d), THS (estradiol mas dihidrogesterona) solos o combinados frente a placebo.
- Atorva redujo el c-LDL 50%.
- GIM: No diferencias respecto a placebo.

Estudio SANDS

n = 499
 Diabéticos tipo 2
 Tto intensivo → LDL < 70
 (Estat+Ezet versus Estat)
 Tto estándar → LDL < 100

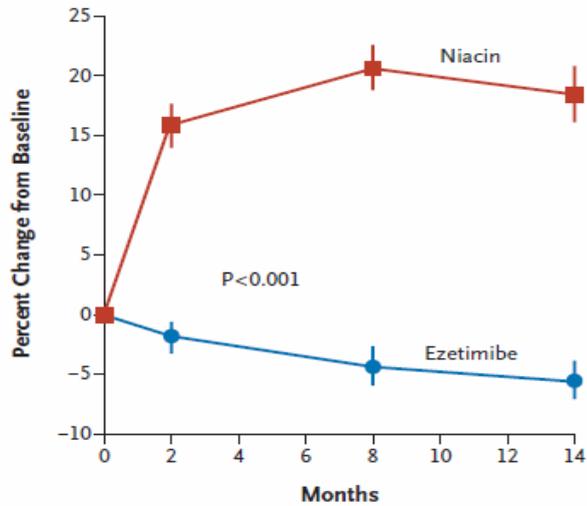
	Estándar	Est. + Eze.	Solo Est.
Descenso LDL (%)	-1	-31	-32
LDL alcanzado (mg/dl)	103	78	68

	Standard Group (n = 204)	Aggressive Group (n = 223)		F Test (p Value)
	Mean (95% CI)	Ezetimibe Group (E+) Mean (95% CI)	No Ezetimibe Group (E-) Mean (95% CI)	
CIMT, mm				
Baseline	0.794 (0.77 to 0.82)	0.819 (0.77 to 0.86)	0.813 (0.78 to 0.84)	0.46
18 months	0.803 (0.78 to 0.82)	0.815 (0.78 to 0.86)	0.810 (0.78 to 0.84)	0.84
36 months	0.833 (0.81 to 0.86)	0.794 (0.75 to 0.84)	0.801 (0.77 to 0.83)	0.17
Mean change, 18 months	0.009 (-0.01 to 0.03)	-0.006 (-0.03 to 0.02)	-0.005 (0.02 to 0.014)	0.48
Mean change, 36 months	0.039 (0.02 to 0.06)	-0.025 (-0.05 to 0.003)	-0.012 (0.03 to 0.008)	0.0001

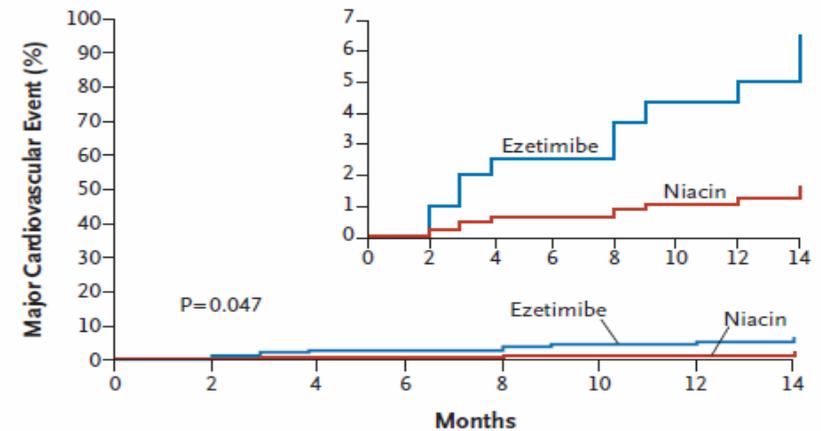
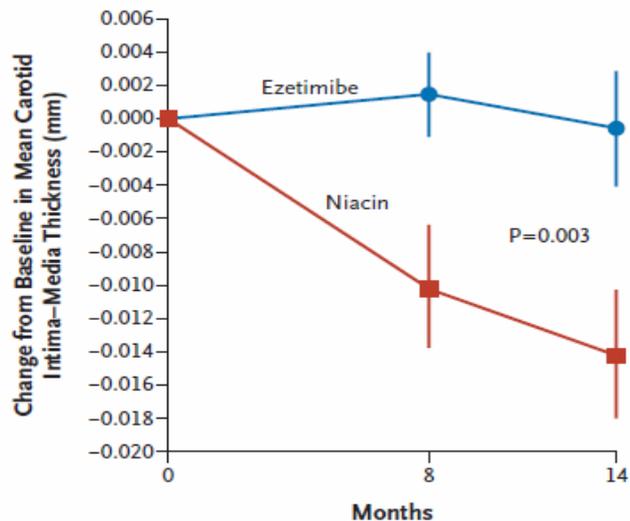
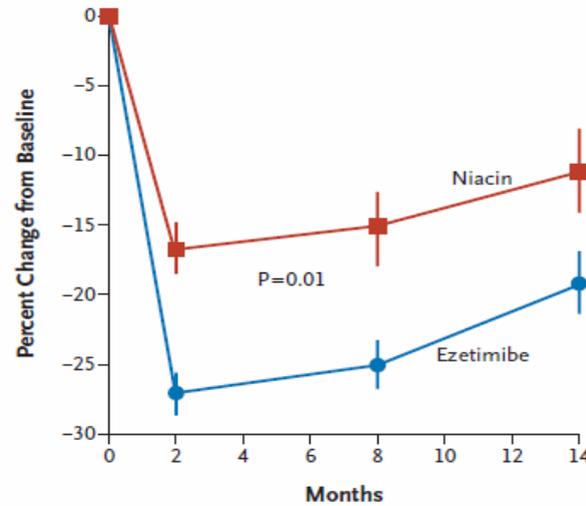
Estudio ARBITER-6 HALTS

n = 279
 ECV o alto riesgo
 Seguimiento 14 meses
 Todos con estatinas
 y LDL < 100 mg/dl

A HDL Cholesterol



B LDL Cholesterol



No. at Risk

Ezetimibe	176	174	171	167	160	154	146	143	139	132	126	121	118	113	111
Niacin	187	185	171	163	160	152	138	132	130	116	106	104	101	97	97

Taylor AJ. N Engl J Med 2009;361:2113-22.

Criterios clínicos de marcador sustituto o subrogado según Boissel

- Eficiencia: fácil, no invasivo, preceder en el tiempo y ser más asequible que el sustituido.
- Vínculo o ligazón: relacionado cuantitativa y cualitativamente con el sustituido.
- Congruencia: los cambios en el sustituto deben ser equivalentes en riesgos y beneficios al sustituido.

¿A quien medir el GIM?

- Sujetos con riesgo cardiovascular intermedio (6-20% según FRS).
- Historia de familiar de ECV prematura.
- <60 años y un FR severamente alterado.
- Mujeres <60 años con ≥ 2 factores de riesgo.

Variación del riesgo cardiovascular según el GIM

GIM (ajustado por edad y sexo)	Riesgo cardiovascular
\leq percentil 25	Disminuir el riesgo
Entre percentil 25 – 75	Sin cambios
$>$ percentil 75 o GIM \geq 1 mm o presencia de placa	Alto riesgo

Stein JH. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:93-111.