

# **Máster Oficial en Promoción de la Salud**

*Escola Universitària d'Infermeria*

---

## **ESTUDIO PILOTO DE LA RELACIÓN ENTRE EL AUMENTO DE LA VELOCIDAD DE ONDA DEL PULSO EN ARTERIA CARÓTIDA COMÚN MEDIDA POR RESONANCIA MAGNÉTICA Y LOS FACTORES DE RIESGO VASCULARES CLÁSICOS EN SUJETOS CON SOSPECHA DE LESIÓN CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA**

---

Trabajo de fin de Máster en Promoción para la Salud presentado por

**GERARD BLASCO SOLÀ**

Girona, 2010

Director:

**Dr. Wifredo Ricart Engel**



*A la meva dona Kirste,  
per la seva infinita paciència  
i haver-me donat el motiu de fer i ser*

## **AGRAÏMENTS**

Al Dr. Wifredo Ricart per ajudar-me a assolir els objectius que ens vàrem plantejar el primer dia.

A en Simone Balocco pel luxe de poder-lo considerar amic meu, ser la font de la idea i recordar-me qui sóc i on estic

Als meus companys que han col·laborat en el reclutament del pacients i en especial a la Carla Guergué i en Xavi Molina per a la seva paciència i comprensió nocturna

A l'Anton Bardera Imma Boada per poder comptar sempre amb ells i en la seva inestimable ajuda i suport tècnic.

Al Dr. Joaquín Serena, Dra. Mar Castellanos i Dra. Yolanda Silva pel seu suport desinteressat i en la selecció de la mostra.

A en Josep Puig i en Salvador Pedraza per haver estat a les bones i a les dolentes des del primer dia.

I finalment als meus pares, pels valors en els que m'han educat, el seu suport i malgrat la distància, sentir-los tant a prop.

## CONTENIDO DEL DOCUMENTO

<b>Palabras clave y Abreviaturas.....</b>	<b>I</b>
<b>Resumen del estudio .....</b>	<b>II</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>III</b>
1.1.- Marco conceptual del problema	
1.2.- Marcadores de imagen para la clasificación del RCV	
1.3.- La rigidez arterial	
<b>Hipótesis y objetivos.....</b>	<b>IV</b>
<b>Material y método.....</b>	<b>V</b>
3.1.- Diseño del estudio	
3.2.- Población del estudio	
3.3.- Protocolo de resonancia magnética	
3.4.- Registro de las variables clínicas	
3.5.- Análisis estadístico	
<b>Acceso a la documentación y consideraciones éticas.....</b>	<b>VI</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>VII</b>
5.1.- Descripción general	
5.2.- Análisis de la relación entre la VOP en ACC y la VOP en ACI	
5.3.- Análisis de la relación entre la VOP en ACC, la edad e HTA	
5.4.- Análisis de la relación entre la VOP en ACC y los FRV distintos a la edad e HTA	
5.5.- Relación entre el aumento de la VOP en ACC y la carga isquémica cerebral	
<b>Discusión.....</b>	<b>VIII</b>
6.1.- Estimación de la VOP en ACC mediante RM	
6.2.- Asociación entre la VOP en ACC y los factores de riesgo vasculares	
6.3.- Asociación entre la VOP en ACC y la carga isquémica cerebral	
6.4.- Nuevos marcadores para la clasificación del riesgo cardiovascular	
6.5.- La RM como herramienta para la promoción de la salud y prevención primaria	
<b>Conclusiones.....</b>	<b>IX</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>X</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>XI</b>



## I.- PALABRAS CLAVE Y ABREVIATURAS

### **PALABRAS CLAVE**

*Arteriosclerosis, Riesgo Cardiovascular, Rigidez Arterial, Promoción de la Salud, Factores de Riesgo Vasculares, Carga Isquémica Cerebral, Resonancia Magnética*

### **ABREVIATURAS**

**ACC:** arteria carótida común

**ACI:** Arteria carótida interna

**AVI:** Accidente vascular isquémico

**CAC:** Calcificaciones de arterias coronarias

**CC:** coeficiente de complianza

**CIC:** Carga isquémica cerebral

**cfVOP:** velocidad de onda del pulso carótida-femoral

**CT:** colesterol total

**D:** Distensión

**DD:** Distensión media en el vaso

**D<sub>a</sub>:** diámetro del vaso en diástole

**DM:** Diabetes Mellitus

**DxI:** diagnóstico por la imagen

**E<sub>p</sub>:** Peterson's Modulus

**FLAIR:** Fluid Attenuation Inversion Recovery

**FRV:** Factor de riesgo vascular

**GIM:** Grosor intima media

**HDL:** Colesterol de lipoproteína de alta densidad

**HTA:** Hipertensión arterial

**IMC:** índice de masa corporal

**LDL:** Colesterol de lipoproteína de baja densidad

**PP:** prevención primaria

**PS:** Promoción de la salud

**PSD:** presión sanguínea diastólica

**PSS:** presión sanguínea sistólica

**RA:** Rigidez arterial

**RCV:** Riesgo cardiovascular

**RM:** resonancia magnética

**SM:** Síndrome metabólico

**tbVOP:** velocidad de onda de pulso tobillo-brazo

**VOP:** Velocidad de Onda de Pulso

**YEM:** Young Elastic Modulus

## **II.- RESUMEN**

### ***Introducción***

La RA medida mediante cfVOP está establecida como predictor independiente de mortalidad y morbilidad vascular. Sin embargo, se ha considerado la cfVOP pueda tener un valor limitado para la clasificación y estratificación del RCV en pacientes con varios FRV. La RM permite la medición de la VOP, aunque hasta la fecha, principalmente, ha sido utilizada para medirla en arteria aorta.

### ***Objetivo***

En este estudio se pretende analizar la VOP de la ACC mediante RM, determinar su asociación con los principales FRV clásicos y la carga isquémica cerebral en pacientes con sospecha de lesión cerebrovascular isquémica.

### ***Metodología***

Tras la aprobación del comité ético y científico de investigación de la institución local, se incluyeron de manera consecutiva 20 pacientes (11 hombres y edad media  $53,95 \pm 19$ ), bajo consentimiento informado, que acudieron al departamento de RM por indicación de estudio cerebrovascular isquémico. En todos los pacientes fue realizada una medición de la VOP en ACC y otra en ACC-ACI mediante RM. Se registraron variables categóricas y cuantitativas relacionadas con la HTA, IMC, consumo de tabaco, DM, dislipemia, SM y la carga isquémica cerebral.

### ***Resultados***

Se establece una fuerte asociación entre la VOP en ACC de ambos lados ( $r=0.843$ ,  $p<0.001$ ,  $R^2=71$ ) y entre la medida tomada en ACC-ACI ( $r=0.944$ ,  $p<0.001$ ,  $R^2=089$ ). También se obtuvo una fuerte asociación entre la VOP en ACC y la edad ( $r=0.734$ ,  $p<0.001$ ,  $R^2=0.54$ ). Para el resto de variables relacionadas con los FRV, se obtuvo asociación para las variables dicotómicas relacionadas con la HTA ( $F=11.894$ ,  $p<0.05$ ), la dislipemia ( $t=2.532$ ,  $p<0.05$ ) y el SM ( $t=2.666$ ,  $p<0.05$ ). También se estableció asociación entre la VOP en ACC y la presencia de carga isquémica ( $t=5.573$ ,  $p<0.05$ ) o leucaraiosis ( $t=2.825$ ,  $p<0.05$ ), aunque no entre sus distintos grados.

### ***Conclusión***

Los resultados y el análisis realizado en este estudio establecen la hipótesis general de que la resonancia magnética puede ser utilizada en promoción de la salud y prevención primaria para mejorar la clasificación del RCV y, consecuentemente, establecer intervenciones de salud más eficaces.

## ABSTRACT

### **Introduction**

Arterial stiffness assessed by carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) measurement is now well accepted as an independent predictor of vascular mortality and morbidity. However, the value of cfPWV has been considered to be limited for risk classification in patients with several vascular risk factors. Magnetic resonance (MR) allows measurement of PWV between two points, though to date mainly used to study the aorta.

### **Purpose**

To assess the common carotid artery pulse wave velocity by magnetic resonance, determine their association with classical vascular risk factors and ischemic brain injury burden in patients with suspected ischemic cerebrovascular disease.

### **Materials and Methods**

After ethical committee approval of the local institution, were consecutively included 20 patients (11 men and mean age  $53.95 \pm 19$ ), under informed consent, who underwent through MR with suspected ischemic cerebrovascular disease. Common carotid (CCA) and internal carotid (ICA) pulse wave velocities were obtained in all patients using MR. There were recorded categorical and quantitative variables related to hypertension, body mass index, tobacco, diabetes mellitus, dyslipidemia, metabolic syndrome and ischemic brain injury burden.

### **Results**

Our results shows a strong association between the CCA PWV on both sides ( $r=0.843$ ,  $p<0.001$ ,  $R^2=71$ ) and between CCA-ICA PWV ( $r=0.944$ ,  $p<0.001$ ,  $R^2=089$ ) and age ( $r=0.734$ ,  $p<0.001$ ,  $R^2=0.54$ ). Association with dichotomy variables related to hypertension ( $F=11.894$ ,  $p<0.05$ ), dyslipidemia ( $t=2.532$ ,  $p<0.05$ ) and metabolic syndrome ( $t=2.666$ ,  $p<0.05$ ) were observed. Finally, we found association between the CCA PWV and ischemic burden ( $t=5.573$ ,  $p<0.05$ ) and leucaraiosis ( $t=2.825$ ,  $p<0.05$ ), but not in their severity.

### **Conclusions**

This study allows to establish the hypothesis that MR could be used in health promotion and primary prevention to improve vascular risk classification and, consequently, to establish better health strategies.

## **III.- INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN**

### **1.1.- MARCO CONCEPTUAL DEL PROBLEMA**

#### ***1.1.1- La Arteriosclerosis***

La arteriosclerosis es una enfermedad sistémica y difusa que afecta principalmente a las estructuras vasculares del cerebro, corazón y extremidades inferiores y sus manifestaciones clínicas son la principal causa de mortalidad y discapacidad en los países desarrollados.

En general, la aterogénesis empieza por una lesión del endotelio, normalmente producida por fuerzas de fricción locales y que es intensificada por un nivel de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) elevado, la hipertensión arterial (HTA), el consumo de tabaco, la diabetes mellitus (DM) o infección. En la pared íntima del endotelio lesionado aparece una acumulación de LDL. Ésta provoca una respuesta autoinmune que genera una formación de células espumosas cargadas de lípidos que posteriormente se depositan conjuntamente con el colesterol, formando así la placa de ateroma. Paralelamente, se crea una capa fibrosa que envuelve el *core* lipídico. La ruptura de esta capa y la consecuente extravasación de su contenido al torrente sanguíneo van a provocar el accidente vascular isquémico (AVI). La probabilidad de ruptura de una placa va a depender de su composición y de su vulnerabilidad<sup>1</sup>.

A pesar del gran conocimiento epidemiológico desarrollado a partir del estudio Framingham<sup>2</sup> a principios de los años 50, y los avances significativos en el manejo diagnóstico y terapéutico de los AVI, éstos continúan siendo la principal causa de mortalidad y morbilidad en los países industrializados. En concreto, en España las tasas de incidencia de infarto agudo de miocardio oscilan entre 135-210 nuevos casos anuales por cada 100.000 varones y entre 29-61 por cada 100.000 mujeres entre 25 y 74 años. Las tasas de incidencia de enfermedad cerebrovascular por 100.000 habitantes se estiman en 364 en hombres y 169 en mujeres. Si la incidencia se midiera en población mayor de 69 años las tasas se elevarían a 2.371 en hombres y 1.493 en mujeres. La prevalencia de ictus en población mayor de 65 años en España podría estimarse en un 7% en hombres y un 6% en mujeres<sup>3</sup>.

#### ***1.1.2- Relevancia y limitaciones de la Estimación del Riesgo Cardiovascular***

La prevención primaria (PP) y promoción de la salud (PS) están aceptadas como las principales estrategias eficaces para reducir la mortalidad por AVI y retrasar su aparición aguda. Por otro lado, el control y el manejo de los factores de riesgo vasculares (FRV), como la hipertensión, la dislipemia, el tabaquismo, la obesidad y la diabetes mellitus son algunos de los principales campos de actuación de la PP y PS.

En la actualidad, la intensidad de las intervenciones de PP y PS se determina a partir de la cuantificación y estratificación del riesgo cardiovascular (RCV) mediante modelos predictivos de AVI basados en los FRV clásicos. Existen distintos modelos predictivos para la clasificación del RCV. Entre otros, encontramos la clasificación del RCV según Framingham<sup>4</sup> (*Framingham Risk Score*) utilizada principalmente en los Estados Unidos, la evaluación del riesgo coronario sistémico<sup>5</sup> (SCORE) utilizada principalmente en Europa, y también la clasificación ReGiCor<sup>6</sup> (*Registre Gironí del Cor*) utilizada en la provincia de Girona.

Sin embargo, las estrategias de PP y PS pueden ser inadecuadas debido a que muchos de los AVI se dan en población de RCV bajo, intermedio o desconocido, en el que una intervención más agresiva no había sido indicada en estas clasificaciones. Además, muchos de estos modelos ignoran FRV relevantes como la DM, antecedentes familiares, sedentarismo, estilos de vida y obesidad.

También es necesario remarcar, que existe una gran población que aún presentando distintos FRV, son clasificados de RCV bajo. Otra dificultad añadida a estos modelos de clasificación del RCV, es la alta prevalencia en la población de los FRV en los que se basan, lo que provoca que éstos sean menos discriminativos en la predicción del AVI. Un símil a este concepto sería si toda la población fuera hipertensa, la hipertensión por si sola no podría tener ningún valor predictivo. Por otra parte, un estado avanzado de arteriosclerosis puede estar presente en ausencia de isquemia, incluso con estenosis significativa del lumen y ser totalmente indetectable usando los modelos clásicos de clasificación del RCV.

Dada la gran relevancia clínica, política, económica y social de la arteriosclerosis y las importantes limitaciones de los modelos de clasificación del RCV, la tendencia en los últimos años y actual, es la de incorporar a estos modelos predictivos, técnicas no invasivas que permitan obtener nuevos marcadores vasculares y así estratificar de manera más precisa el estado vascular y de arteriosclerosis, especialmente en su fase subclínica.

## 1.2.- MARCADORES DE IMAGEN PARA LA CLASIFICACIÓN DEL RCV

En términos generales la PP y PS parten del conocimiento de que la arteriosclerosis es un proceso que se desarrolla durante décadas, que tiene una larga fase asintomática y que es posible modificar el curso de la enfermedad mediante actuaciones específicas.

Las modalidades de diagnóstico por la imagen (DxI) tienen el valor potencial de ofrecer de manera no invasiva distintos métodos de visualización y cuantificación de todos los estados del proceso de arteriosclerosis. Si bien esto es así, hasta hace pocos años, las principales indicaciones de las distintas modalidades de DxI se limitaban simplemente a detectar y cuantificar el grado de estenosis de un determinado segmento vascular, a partir del cual se determinaba el manejo terapéutico. La principal limitación de este procedimiento es que éstos sólo se producen en fases muy avanzadas de la enfermedad arteriosclerótica.

Recientemente, y gracias a los importantes avances tecnológicos en el Dxl, ha sido posible introducir nuevos marcadores vasculares de imagen mediante técnicas no invasivas, fáciles de utilizar y que permiten estudiar la arteriosclerosis en fases más precoces. Así pues, estos avances han dado lugar a que muchos investigadores hayan propuesto utilizar algunos de estos marcadores de imagen para mejorar la estratificación del RCV. Los principales marcadores de imagen de la arteriosclerosis con carácter predictivo que se han utilizado han sido las calcificaciones de las arterias coronarias (CAC) mediante tomografía computarizada (TC)<sup>7-10</sup> y el grosor del complejo íntima-media (GIM) en arteria carótida mediante ecografía<sup>11-16</sup>.

Si bien el estudio CAC mediante TC ha sido ampliamente utilizado en numerosos estudios, posee muchas limitaciones que impiden que su uso se extienda en la PP y PS como herramienta para la clasificación del RCV. La principal limitación de este procedimiento es sin lugar a dudas el inherente riesgo y perjuicio que supone someter a radiaciones ionizantes a un amplio grupo de la población sana.

Otras importantes limitaciones de esta técnica están relacionadas por la incapacidad para detectar placas no calcificadas. En general, la calcificación vascular se observa casi exclusivamente en las lesiones de arteriosclerosis, y especialmente en estados avanzados de la enfermedad o en edades muy avanzadas. Por el contrario, sí pueden existir lesiones de arteriosclerosis y no haber calcificación. Además existen ciertas evidencias que indican que el calcio en la placa no se asocia al riesgo de ruptura<sup>17</sup>. Y finalmente, existen los inconvenientes relacionados con el alto coste de los equipos y del procedimiento.

El GIM en arteria carótida, medido mediante ecografía, es marcador establecido del proceso de arteriosclerosis. Su mayor potencial radica en que es un método no invasivo, tecnológicamente muy asequible y poco costoso, que se correlaciona con los FRV clásicos y además tiene valor predictivo independiente para los AVI<sup>18</sup>.

Por este motivo, este marcador vascular ha sido el más utilizado para la cuantificación de la arteriosclerosis y habitualmente se ha propuesto como herramienta de cribaje para identificar pacientes con RCV alto.

No obstante, estudios recientes<sup>19,87</sup> y algunas revisiones<sup>20-22</sup> indican que el uso del GIM como marcador vascular no mejora el valor predictivo de las clasificaciones del RCV tradicionales, y que por lo tanto no es útil para la estratificación del riesgo en la población general. Adicionalmente, el uso del GIM tampoco es recomendado para valorar la eficacia de las intervenciones de PP y PS, así como tratamientos farmacológicos debido a que el progreso de ensanchamiento del GIM puede ser más rápido en algunos sujetos que en otros y que los resultados obtenidos hasta la fecha son incongruentes<sup>22</sup>.

## 1.3.- LA RIGIDEZ ARTERIAL

### 1.3.1- ¿Qué es?

La elastina y el colágeno son los principales componentes de las paredes arteriales. La elasticidad arterial de los grandes vasos proximales es el resultado del alto ratio de elastina-colágeno que existe en sus paredes y que progresivamente se reduce en los vasos periféricos. La elasticidad en un segmento arterial no es constante y depende de su capacidad de distensión y, además, es un determinante de la presión arterial. La pérdida de elasticidad ocurre con la edad y es intensificada por factores de riesgo debido a una progresiva degeneración de las fibras elásticas. Además, se han identificado determinadas expresiones genéticas asociadas a la pérdida de elasticidad. Los mecanismos que afectan a la elasticidad arterial son similares a los que afectan a la aterogénesis y por tanto la rigidez arterial (RA) puede ser utilizado como marcador de arteriosclerosis<sup>23-25</sup>.

El incremento de RA está establecido como un importante factor de riesgo predictivo independiente de morbilidad y mortalidad de origen vascular<sup>26-33</sup> y está asociado a numerosos FRV<sup>34-38</sup>. Esto ha dado lugar a una dilatada y muy extendida utilización de los indicadores de RA como marcadores de arteriosclerosis subclínica.

### 1.3.2- Marcadores de Rigidez Arterial

Los marcadores de RA pueden diferenciarse según la valoren de forma sistémica, regional, local o a partir de las reflexiones de onda<sup>39</sup>. Los marcadores más utilizados son los de elasticidad regional o local. Los marcadores sistémicos no se consideran precisos puesto que ofrecen una cruda aproximación de la realidad. Todos estos indicadores se basan en tres métodos de medición:

- los métodos basados en el análisis de la onda de presión arterial,
- los métodos basados en la medición del cambio de diámetro o área respecto a una presión de distensión y
- los métodos basados en la medición de la velocidad de onda del pulso.

Los métodos de análisis de la onda de presión arterial se basan en las reflexiones de onda entre la fase sistólica y diastólica. Aunque esta medida ha sido ampliamente utilizada, recientemente se ha observado que la reflexión parece dinámicamente muy variable e influenciada por la inflamación y el consumo de tabaco<sup>40</sup>.

Existen distintos marcadores de RA basados en la distensión vascular, que han sido obtenidos mayormente en la arteria carótida mediante ecografía, de los que se ha analizado su utilidad como indicadores de RCV. Dentro de este grupo, el principal marcador utilizado ha sido el de *distensión* (D) basado en la diferencia de diámetro del vaso en fase sistólica y diastólica. Adicionalmente, también se han utilizado y analizado otros marcadores distintos



como el índice  $\beta$  de rigidez determinado a partir de  $\ln(\text{PSS}/\text{PSD})/\text{DD}/D_d$  en el que PSS indica la presión sanguínea sistólica, PSD indica la presión sanguínea diastólica, DD corresponde a la distensión media del vaso y  $D_d$  corresponde al diámetro del vaso en diástole, el *coeficiente de compliancia* (CC) expresado en  $\text{mm}^2 \text{kPa}^{-1}$  determinado a partir de  $(\pi \cdot D_d \cdot \Delta D)/(2 \cdot PP)$  en que PP corresponde a la presión del pulso obtenido mediante PSS-PSD, el *coeficiente de distensibilidad* (DC) expresado en  $10^{-3} \text{kPa}^{-1}$  mediante  $(2 \cdot \Delta D/D_d)/PP$ , el *Peterson's Modulus* ( $E_p$ ) expresado en  $\text{kPa} \cdot 10^2$  definido por  $(PP \cdot D_d)/\Delta D$  y finalmente el *Young's elastic modulus* (YEM) expresado en  $\text{kPa}$  mediante  $(PP \cdot D_d^2)/(\Delta D \cdot 2 \cdot \text{GIM})^{41}$ .

Aún y con la extensa variedad de marcadores de distensión utilizados, los resultados obtenidos hasta la fecha sugieren que estos marcadores no se asocian de manera independiente a los AVIs, ni es un FRV independiente y que por lo tanto tienen una limitada utilidad para la clasificación del RCV<sup>41-43</sup>.

### 1.3.3- La Velocidad de la Onda de Pulso como indicador de Rigidez Arterial

La velocidad de la onda del pulso (VOP), inicialmente descrita por Bramwell and Hill<sup>44</sup>, depende de la densidad de la sangre, del área intraluminal por la que transcurre y de la compliancia de la pared del vaso. Su principio se basa en que la presión del pulso generada por la eyección ventricular es propagada a través del árbol vascular a una determinada velocidad que es determinada por la geometría y las propiedades elásticas de la pared arterial. De este modo, la VOP se define por la ecuación de Moens-Korteweg, de forma que  $VOP = \sqrt{(Eh/2\rho R)}$ , donde E corresponde al Young's Modulus de la pared arterial,  $h$  es el grosor de la pared,  $\rho$  es la densidad de la sangre y R corresponde al radio arterial al final de la diástole.

Una versión simplificada y de mayor utilidad clínica para la valoración de la VOP consiste en la obtención de la cuantificación del flujo en dos puntos separados a una determinada distancia. A partir de estas mediciones se puede obtener la VOP de forma que  $VOP = \Delta x/\Delta t$  en que  $\Delta x$  equivale a la distancia entre los dos puntos de medición y  $\Delta t$  corresponde al tiempo de tránsito del pulso entre los dos puntos. De este modo, el uso de la VOP como marcador de RA se ha establecido como uno de los principales indicadores de la arteriosclerosis y de RCV.

En concreto, la VOP media de la distancia entre la arteria carótida y femoral (cfVOP), obtenida mediante ecografía o transductor por presión, se ha aceptado como la técnica *gold estándar* para la estimación de RA. Más recientemente, otros autores han sugerido utilizar la VOP media entre el tobillo y el brazo (tbVOP) como marcador de RA<sup>45-48</sup>. Estos dos métodos de análisis de la VOP tienen como principal ventaja su bajo coste, accesibilidad y relativa rapidez.

Sin embargo, recientemente se ha generado un amplio debate acerca del valor de la cfVOP para la clasificación del RCV<sup>49-53</sup>; especialmente en aquellos individuos en que coexistan distintos FRV, dado que las variaciones de cfVOP en los distintos FRV, pueden ser explicadas principalmente por la edad y la HTA<sup>54</sup>. Aunque se ha observado un aumento de la cfVOP en varios FRV, éste no se establece con relación estadísticamente significativa al ser ajustadas en función de la edad e HTA. A falta de mayor evidencia científica, estos resultados sugieren que la



cfVOP pueda tener un valor limitado para la clasificación y estratificación del RCV, dada la poca sensibilidad del método, en aquellos pacientes en las que coexistan FRV, distintos a la edad y la HTA.

Si bien los métodos de medición de la cfVOP y baVOP tradicionales están comúnmente aceptados como válidos, éstos presentan importantes limitaciones que podrían justificar y explicar la dificultad por encontrar diferencias entre poblaciones con FRV distintos a la edad y la HTA.

En primer lugar, cabe considerar que la VOP puede ser medida de manera global o de manera localizada en un determinado segmento vascular. Estos métodos no permiten la medición de la VOP de segmentos vasculares específicos, limitándose a segmentos vasculares muy distantes entre sí. Estas medidas de la VOP globales miden un largo trayecto vascular compuesto por arterias de distinta composición muscular y elástica resultando una media de todas ellas. En cambio, es preferible estudiar un corto segmento vascular dado que permite una estimación más precisa del estado vascular.

Por otra parte, mediante estos métodos de adquisición tradicionales no se cumplen las hipótesis de formulación de la VOP descritas, en la cual sólo se puede cumplir en tubos cilíndricos infinitamente largos y cuyas paredes son de grosor uniforme. Adicionalmente, en estos métodos, la medida de la distancia entre los puntos se realiza de manera manual con cinta métrica y por encima del cuerpo. Esto da lugar a importantes errores sistemáticos en la medida de la VOP, puesto que simplemente se realiza una cruda aproximación al trayecto vascular<sup>55</sup>. Y finalmente, utilizando estos métodos, algunos autores destacan que la frecuencia cardíaca puede actuar como un importante factor de confusión en la medida de la VOP<sup>52</sup>.

### **1.3.4- La Resonancia Magnética como método para la medición de la VOP**

La resonancia magnética (RM) es una modalidad de Dxl que permite el estudio de múltiples marcadores relacionados con el sistema cardiovascular de manera precisa, de forma no invasiva y sin utilizar radiación ionizante.

La RM ha demostrado ser una herramienta precisa y reproducible para la medición de la VOP en modelos artificiales<sup>56,57</sup>, arterias pulmonares<sup>58,59</sup> y aorta<sup>60</sup>. La RM proporciona la directa medición de la distancia entre los puntos y permite el estudio de segmentos vasculares específicos, inaccesibles en otras modalidades de imagen. De este modo, el estudio de la VOP mediante RM se ha utilizado en diversos estudios en pacientes con afectación de distintos FRV como la diabetes mellitus<sup>61,62</sup>, la hipertensión<sup>63</sup>, la obesidad<sup>64</sup>, el síndrome metabólico<sup>65</sup> y el consumo de tabaco<sup>66</sup>.

Aun así, estos estudios sólo analizaron la VOP en arteria aorta, exclusivamente, con lo que son muy escasos los estudios que determinen la RA a partir de la VOP mediante RM en otros segmentos vasculares distintos a la aorta y concretamente que analicen la VOP en segmentos vasculares cortos.

Por otro lado, la arteria carótida común (ACC) es uno de los segmentos vasculares de mayor interés clínico, dado que es un segmento vascular propenso a la arteriosclerosis y que

además refleja el daño arterial cerebral. De hecho, la RA en arteria carótida se ha asociado al grado de estenosis en la misma y a la carga isquémica cerebral (CIC) en sustancia blanca<sup>13,67</sup>. Además, los estudios previos de medición de la VOP en aorta mediante RM apuntan a que existe mayor diferencia entre grupos con distintos FRV en el arco aórtico, que en la porción distal de la misma<sup>64,65</sup>.

Todo ello apunta a la hipótesis que la estimación de la RA a partir de la VOP ACC, y por tanto en un tramo vascular corto, por RM puede permitir una mejor clasificación del RCV en pacientes con FRV y consecuentemente, posibilitar un mejor manejo de la arteriosclerosis en PP y PS.

Aún así, y a nuestro conocimiento, hasta la fecha no existe ningún estudio que haya medido la VOP mediante RM en ACC ni haya analizado su asociación con los FRV clásicos. De este modo, con el presente estudio se pretende analizar la VOP de la ACC mediante RM, determinar su asociación con los principales FRV clásicos y con la carga isquémica cerebral en pacientes con sospecha de lesión cerebrovascular.

## **IV.- HIPOTESIS y OBJETIVOS**

### ***2.1- Hipótesis General***

- La estimación de la rigidez arterial mediante la velocidad de la onda del pulso en arteria carótida común por resonancia magnética puede ser utilizada en promoción de la salud y prevención primaria para establecer una mejor clasificación del riesgo cardiovascular.

### ***2.2- Hipótesis Específicas***

- La resonancia magnética permite la cuantificación de la velocidad de la onda del pulso en la arteria carótida común.
- El aumento de la velocidad de la onda del pulso en arteria carótida común se asocia a la edad e hipertensión en sujetos con sospecha de lesión cerebrovascular isquémica.
- El aumento de la velocidad de la onda del pulso en arteria carótida común se asocia a la diabetes mellitus, dislipemia, obesidad, tabaquismo y síndrome metabólico en sujetos con sospecha de lesión cerebrovascular isquémica.
- El aumento de la velocidad de la onda del pulso en arteria carótida común se asocia a la carga isquémica cerebral en sujetos con sospecha de lesión cerebrovascular isquémica.

### ***2.3- Objetivo General***

- El objetivo del estudio es analizar la velocidad de la onda del pulso en arteria carótida común mediante resonancia magnética, determinar su asociación con los factores de riesgo vasculares clásicos y con la carga isquémica cerebral en sujetos con sospecha de lesión cerebrovascular isquémica.

### ***2.4- Objetivos Secundarios***

- Determinar la asociación entre la velocidad de la onda del pulso en arteria carótida común y la velocidad de onda del pulso entre arteria carótida común y arteria carótida interna.
- Determinar la asociación entre la velocidad de la onda del pulso en arteria carótida común y la edad e hipertensión en sujetos con sospecha de lesión cerebrovascular isquémica.
- Determinar la asociación entre la velocidad de la onda del pulso en arteria carótida común y la diabetes mellitus, la dislipemia, el síndrome metabólico, el consumo de tabaco y la obesidad en pacientes con sospecha de lesión cerebrovascular isquémica.
- Determinar la relación entre la velocidad de la onda del pulso en arteria carótida común y la carga isquémica cerebral en pacientes con sospecha de lesión cerebrovascular isquémica.

## **V. MATERIAL Y MÉTODO**

### **3.1- DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio piloto prospectivo transversal con una duración prevista de hasta cuatro meses a partir de la inclusión del primer paciente.

### **3.2- POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Tras la aceptación del proyecto por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), se realizará reclutamiento consecutivo de 20 pacientes que acudan al servicio de RM de l'*Institut de Diagnòstic per la Imatge* de l'Hospital Josep Trueta de Girona.

#### ***3.2.1- Criterios de inclusión***

- Pacientes  $\geq 18$  años.
- Pacientes que acudan al servicio de resonancia por indicación de estudio cerebrovascular.
- Posibilidad de someterse a toda la exploración de RM.
- Pacientes con consentimiento informado previamente firmado.

#### ***3.2.2- Criterios de exclusión***

- Pacientes con alguna contraindicación absoluta para RM (marcapasos, stents metálicos o claustrofobia severa).
- Embarazo.
- Imposibilidad de permanecer acostado durante la exploración de RM.
- Shock hipovolémico.
- Pacientes cuya exploración de RM implique un tratamiento de urgencia.
- Pacientes sometidos a endarterectomía
- Fibrilación auricular

### **3.3- PROTOCOLO DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

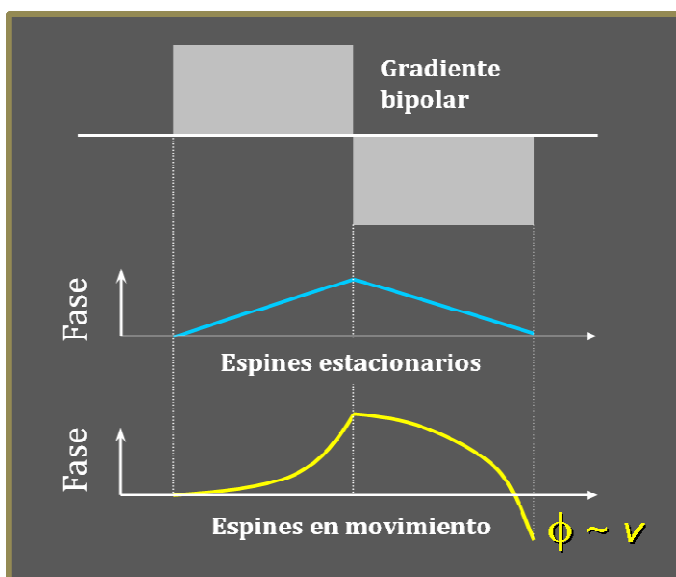
Todas las exploraciones de RM se realizarán en un equipo de 1.5T (Philips, Gyroscan Intera, Best, Netherlands) con una amplitud de gradiente máxima de  $22\text{mT/m}^{-1}$ . La bobina receptora utilizada va a depender de la necesidad clínica del paciente, pudiendo ser ésta la bobina de campo o la bobina de cabeza y cuello. En todos los casos, las secuencias utilizadas para el estudio se realizarán al finalizar el protocolo de rutina.

La colocación del paciente para exploración de RM será en decúbito supino, con fijación de la cabeza para evitar el movimiento. Además, se colocarán electrodos para el registro electro-cardiográfico que será utilizado para la sincronización de las secuencias de RM exclusivamente.

### 3.3.1- Medición de la Velocidad de Onda del Pulso

El protocolo de adquisición para la VOP en ACC se inicia con un localizador vascular con la técnica de tiempo de vuelo M2D para la correcta visualización de la arteria carótida común e interna que permita una precisa colocación de los cortes.

La VOP será cuantificada mediante la técnica vascular de RM en contraste de fase 2D con sincronización cardíaca retrospectiva validada y utilizada anteriormente en otros estudios<sup>45-55</sup>. Esta técnica se basa en la aplicación de un gradiente bipolar que va a generar una diferencia en el desfase de los espines estáticos (tejido estacionario) respecto los espines en movimiento (sangre) (Figura 1). Este desfase es proporcional a la velocidad y a la dirección del flujo analizado y de este modo se obtienen imágenes que permiten cuantificar el flujo en un determinado punto a lo largo del ciclo cardíaco (Figura 2C).



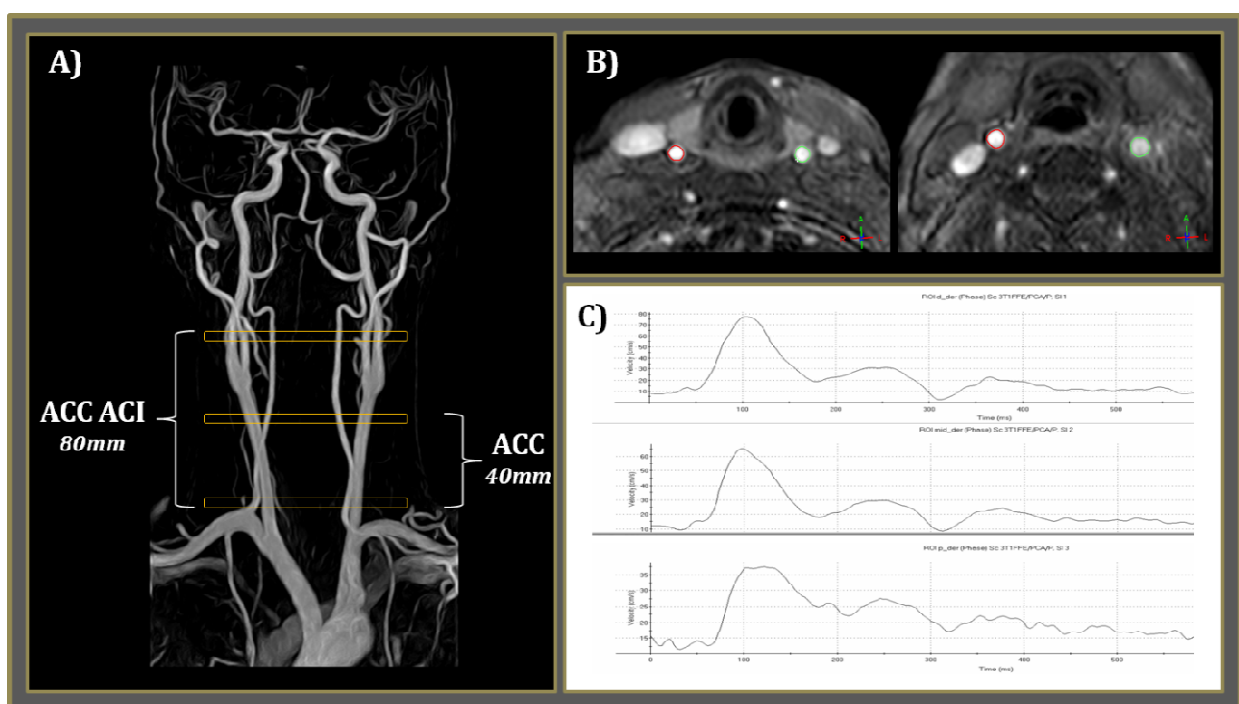
**Figura 1:** Esquema representativo de la aplicación de un gradiente bipolar. En tejidos estáticos no existe desfase, mientras que en los tejidos en movimiento, el desfase es proporcional a la dirección y a la velocidad del flujo.

La velocidad de codificación del flujo será de 120cm/s en dirección pies-cabeza. El tiempo de adquisición total y la resolución temporal van a depender de la frecuencia cardiaca de cada sujeto, oscilando entre 4-6 minutos y entre 3-5ms respectivamente. En todos los casos se obtendrá un total de 256 fases por ciclo cardíaco mediante la interpolación en postproceso.

Para la medición de la VOP en ACC se situaran 2 cortes en el inicio y 1cm por debajo de la bifurcación. La distancia entre estos dos cortes va a ser de 40mm en todos los casos. Para determinar la precisión de la VOP en ACC, se colocará un tercer corte en arteria carótida interna (ACI) a una distancia de 80mm respecto al corte más distal de ACC (Figura 2A).

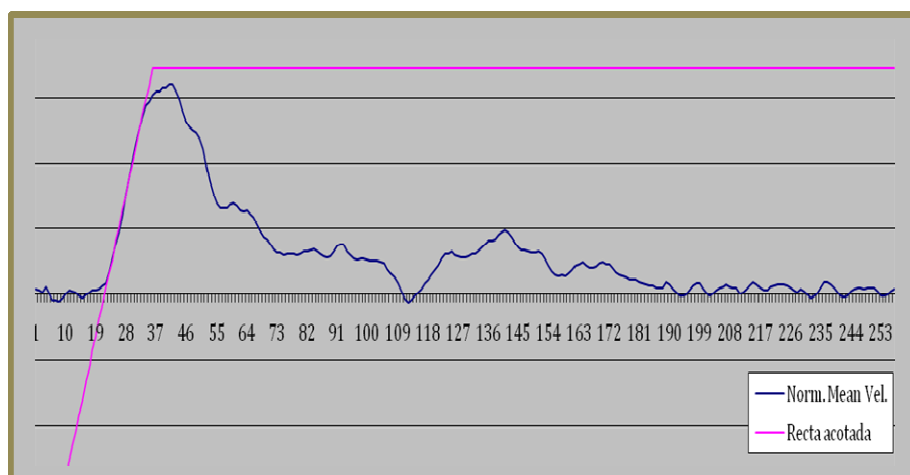
Otros parámetros de interés son el campo de visión 150x130mm, matriz 128x128 con interpolación a 256x256, tiempo de repetición 6.2ms, tiempo de eco 3.3ms, ángulo de inclinación 15° y número de repeticiones 2. El tiempo total para la adquisición es de 4 a 6 minutos según frecuencia cardíaca.

Las imágenes de velocidad obtenidas serán transferidas y analizadas en una estación de trabajo (Philips, View Forum *release* 5, Best, Netherlands) con paquete específico de uso clínico para la medición del flujo. A partir del procesado de las imágenes, mediante la colocación de áreas de interés (Figura 2B), se obtendrá en todos los cortes y cada fase del ciclo cardíaco, el flujo expresado en ml/s y la velocidad media y máxima expresada en cm/s de ambas carótidas.



**Figura 2:** A) Imagen muestra la colocación de dos cortes en carótida común para obtención de la VOP en ACC y un tercer corte situado en carótida interna para obtener la VOP en ACC-ACI. B) Determinación de las áreas de interés para la cuantificación del flujo de arteria carótida. C) De arriba abajo, curva del flujo obtenida en la porción distal y medial de ACC y de ACI. Nótese el retraso de la llegada del flujo de un corte distal a otro más proximal.

Todos los datos obtenidos serán transferidos para ser analizados mediante hoja de cálculo Excel (Microsoft v2007) del que se va a estimar la pendiente del incremento del flujo. Para ello se seleccionan dos puntos de referencia, uno mínimo y otro máximo. El valor mínimo corresponde a la media de los 10 primeros valores y el valor máximo lo obtenemos del pico máximo de la curva. Posteriormente se cogen todos los valores de ascensión del flujo que se encuentran entre el 10% y el 90% de los valores máximos y mínimos, mediante la fórmula  $>0,1 * (\text{máximo} - \text{mínimo})$  y  $<0,9 * (\text{máximo} - \text{mínimo})$ . A partir de estos valores se calcula una recta de regresión que da como resultado la ecuación de la recta, la cual permite calcular el punto de corte en el eje de coordenadas expresado en ms (Figura 3).



**Figura 3:** Obtención del punto de corte tras calcular la recta de regresión de la pendiente ascendente del flujo

Una vez obtenido el valor de punto de corte, la VOP se calculará a partir de  $\Delta x/\Delta t$  en que  $\Delta x$  equivale a la distancia entre los dos puntos de medición (40mm para ACC y 80mm para ACC-ACI) y  $\Delta t$  es la diferencia del valor del punto de corte obtenido entre una porción de la carótida distal y proximal.

El análisis de las imágenes será realizado por un diplomado en enfermería con 8 años de experiencia en el análisis de imágenes de RM.

### 3.3.2- Carga Isquémica Cerebral

La clasificación y cuantificación de la CIC se realizará a partir de la adquisición T2-FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery). Se utilizarán parámetros típicos de campo de visión 240x180, matriz 256x256, tiempo de repetición 7876ms, tiempo de eco 115ms, tiempo de inversión 2000ms y número de repeticiones 2.

Puesto que todos los protocolos cerebrales de rutina incluyen una secuencia T2-FLAIR, éste no supondrá tiempo adicional para el paciente dentro de la sala de exploración de RM.

A partir de las imágenes potenciadas en T2-FLAIR se clasificarán a los pacientes en 4 grupos:

- Normales, en los casos en los que no haya alteración de la señal de las estructuras cerebrales.
- Infarto lacunar, definido como cavidades cerebrales con aumento de señal en las adquisiciones T2-FLAIR. Adicionalmente se registrará el hemisferio afectado y el número de lesiones.
- Infarto territorial de arteria carótida o de arteria cerebral media, definido por el aumento de la señal en T2-FLAIR del territorio vascular cerebral afectado. También será registrado el hemisferio afectado y el volumen del infarto.
- Leucoaraiosi, definida como lesión de la sustancia blanca caracterizada por el aumento de la intensidad de señal periventricular por hipoperfusión crónica. Se van a distinguir tres grados de lesionales según la escala de Fazekas<sup>68</sup> en que una puntuación de 0 y 1 es considerado normal, un valor de 2 está considerado anormal si la edad es inferior a 75 años y un valor de 3 es considerado anormal en todos los casos.

### 3.4- REGISTRO DE LAS VARIABLES CLÍNICAS

De todos los sujetos incluidos en el estudio se registrará el sexo (M/F), la edad, la fecha de nacimiento, la presión arterial (mmHg), la frecuencia cardíaca y el consumo de tabaco de forma previa a la exploración de resonancia magnética.

Para el registro de los diagnósticos clínicos, factores de riesgo vasculares y tratamiento médico se utilizarán los datos más recientes de que se disponga en la historia clínica del paciente.

Para la definición y clasificación de los factores de riesgo vasculares se ha utilizado la clasificación de la American Diabetes Association<sup>69</sup>, en caso contrario se cita la fuente.

#### 3.4.1- Variables Antropomórficas

Previa a la exploración de RM se determinará en todos los sujetos el peso (kg), la talla (m) y la cintura (cm). A partir de estas medidas se calculará el índice de masa corporal (IMC) de forma que  $IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$ . Basándose en el modelo de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)<sup>70</sup> se clasificarán a los sujetos en 4 grupos según sean bajo peso ( $IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$ ), normopeso ( $IMC = 18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$ ), sobrepeso ( $IMC = 25-29.9 \text{ kg/m}^2$ ) y obesidad ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ).

#### 3.4.2- Hipertensión arterial

Se considera estado de HTA cuando en reposo existe una PSS  $\geq 130 \text{ mmHg}$  o una PSD  $\geq 80 \text{ mmHg}$  documentadas en tres ocasiones consecutivas. También se considerará estado de HTA aquellos sujetos que tomen fármacos antihipertensivos por indicación médica.

Los pacientes incluidos en el estudio serán categorizados como normotenso cuando no reúnan las condiciones para considerarse hipertenso.

Adicionalmente, se van a distinguir 4 grupos distintos de estado hipertensivo: normal alta (PSS = 130-139 mmHg o PSD = 80-89 mmHg), leve (PSS = 140-159 mmHg o PSD = 90-99 mmHg), moderada (PSS = 160-179 mmHg o PSD = 100-109 mmHg) y grave (PSS  $\geq 180 \text{ mmHg}$  o PSD  $\geq 110 \text{ mmHg}$ ).

#### 3.4.3- Diabetes Mellitus

La DM es un síndrome metabólico crónico que se define por una hiperglicemia inapropiada y caracterizada por una diferencia relativa o absoluta de la secreción o la acción de la insulina o ambas, con la consiguiente alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas.

Específicamente, se van a considerar sujetos con DM aquellos que presenten una glucosa plasmática en ayunas  $\geq 126 \text{ mg/dL}$  en dos ocasiones, una glicemia al azar  $\geq 200 \text{ mg/dL}$



con síntomas de diabetes o niveles de glucosa plasmática  $\geq 200$ mg/dL en dos puntos en el tiempo tras la estimulación con 75g de glucosa, incluyendo el valor a las 2 horas. También se considerará paciente con DM aquellos que presenten una hemoglobina glicosilada  $> 6.5\%$ .

Los pacientes con DM se clasificarán en tipo-1 a aquellos en que la DM resulte de una destrucción de las células  $\beta$  o tipo-2 a las DM provocadas por una progresiva deficiencia de la secreción o metabolismo de insulina en el contexto de resistencia a la insulina. Además, se registrarán los años de evolución de la enfermedad y los valores de hemoglobina glicosilada (%), creatinina (mg/dL) y de glicemia basal (mg/dL).

#### 3.4.4- Colesterol total y lípidos

Se obtendrán los valores en sangre de colesterol total (CT), HDL (*high-density lipoprotein*), LDL (*low-density lipoprotein*) y triglicéridos expresados en mg/dL.

A partir del nivel de colesterol total, los pacientes se van a clasificar en normal (CT $<200$ mg/dL), hipercolesterolemia (CT $\geq 240$ mg/dL) y estado limítrofe (CT=200-239mg/dL).

Según sea el nivel de LDL, los pacientes se van a clasificar en normal (LDL $<130$ mg/dL), *limítrofe* (LDL=130-159mg/dL), alto (LDL=160-189mg/dL) y muy alto (LDL $>190$ mg/dL).

Según sea el nivel de HDL, los pacientes se van a clasificar en normal (HDL $>40$ mg/dL para los hombres y  $>50$ mg/dL para las mujeres) o bajo (HDL $<40$ mg/dL o  $<50$  mg/dL para hombres y mujeres respectivamente).

Según sea el nivel de triglicéridos, los pacientes se van a clasificar en normal si su valor es inferior o igual a 150mg/dL, normal alto si 150-199 mg/dL o alto si su valor es superior a 200mg/dL.

#### 3.4.5- Consumo de tabaco

Se registrará el consumo de tabaco y se clasificarán a los pacientes en no fumadores, antiguo fumador (se indicará además los años de abstinencia) o fumadores. Adicionalmente, para los pacientes fumadores se registrará el consumo medio diario y el consumo de nicotina acumulado.

#### 3.4.6- Síndrome metabólico

El término de síndrome metabólico (SM) se refiere a la presencia simultánea de una serie determinada de factores de riesgo cardiovasculares y de la DM tipo II. Según el modelo de la *American Heart Association*<sup>38</sup>, se definirá como SM la presencia de 3 o más de los factores de riesgo siguientes:

- Glicemia basal en ayunas  $\geq 100$ mg/dL o en tratamiento por glucosa elevada.
- Colesterol HDL  $<40$ mg/dL en hombres o  $<50$ mg/dL en mujeres o en tratamiento por bajo colesterol HDL.
- Nivel de triglicéridos superior a 149mg/dL o en tratamiento por triglicéridos elevados.

- Circunferencia de cintura  $\geq 102$ cm en hombres o  $\geq 88$ cm en mujeres
- Presión sanguínea sistólica  $\geq 130$ mmHg o presión sanguínea diastólica  $\geq 85$ mmHg o en tratamiento por hipertensión

### 3.5- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

#### 3.5.1- Métodos estadísticos

Todos los análisis se realizarán con el programa estadístico SPSS para Windows (versión 12.0; SPSS, Chicago, Ill). Se utilizará la estadística descriptiva para todas las variables de los pacientes en el estudio, utilizando la media y la desviación estándar o la mediana y el intervalo de confianza al 95% según tengan una distribución normal o no normal para las variables cuantitativas y proporciones para las variables cualitativas.

Para determinar el análisis estadístico paramétrico o no paramétrico para la asociación entre las variables, se comprobará si la variable cuantitativa cumple el criterio de normalidad (Ley normal) mediante el método de Kolmogorov-Smirnov y el criterio de homogeneidad de varianzas (homocedasticidad) mediante el método de Levene.

La asociación entre el la VOP en ACC y las variables cuantitativas se determinará a partir del análisis de regresión lineal univariable, indicando la correlación de Pearson ( $r$ ), valores  $P$  y el coeficiente de regresión  $\beta$  para las variables de distribución normal o la correlación de Spearman para las variables de distribución no normal.

La asociación entre la VOP en ACC y las variables categóricas dicotómicas se determinará a partir de la comparación de medias entre grupos independientes mediante el test  $t$  de Student, indicando el valor de  $t$  y su significación para variables de distribución normal y la prueba  $U$  de Mann-Whitney para las variables de distribución no normal.

La asociación entre la VOP en ACC y las variables categóricas ordinales se determinará a partir de la comparación de medias entre grupos independientes mediante el análisis de varianza (ANOVA), indicando el valor de  $F$  y su significación para variables de distribución normal y test de Kruskal-Wallis para las variables de distribución no normal.

#### 3.5.2- Determinación y justificación del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra inicial se limitará a 20 pacientes estudiados en un periodo aproximado de 4 meses. Los pacientes se incluirán de manera consecutiva. A partir de esta muestra inicial podrá calcularse la muestra necesaria para obtener datos estadísticamente significativos.

Se estima que el tamaño muestral necesario para obtener significación estadística con un coeficiente de correlación lineal de Pearson de  $r=0.3$ , con un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico de 0.8 es de 85 individuos para una hipótesis bilateral.

## **VI.- ACCESO A LA DOCUMENTACIÓN Y CONSIDERACIONES ÉTICAS**

### ***4.1- Responsabilidades del investigador***

Manejo y archivo de datos:

El investigador debe conservar toda la documentación concerniente al estudio que será archivada en un fichero maestro, asegurando su conservación por tiempo indefinido y a disposición de la autoridad que lo solicite. Esta documentación estará compuesta por:

- Ejemplar del protocolo y enmiendas del mismo
- Cualquier correspondencia relativa al estudio
- Autorización del CEIC
- Hoja de Registro e Inclusión de los pacientes
- Consentimientos informados de los pacientes incluidos firmados
- Cuaderno de recogida de datos para cada paciente y documentos generados
- Análisis estadístico
- Fichero de datos
- Informe final

### ***4.2- Aprobación del protocolo y las enmiendas del estudio***

Antes del comienzo del estudio, el protocolo del estudio clínico, el documento de consentimiento informado y todos los demás documentos pertinentes se facilitarán al CEIC, junto con una carta o listado de los documentos presentados, sus fechas de emisión y el centro para el que se solicita la aprobación. Antes de la inclusión del primer paciente en el estudio, deberán haberse cumplido todos los requisitos éticos y legales.

Deberá informarse al CEIC y, si procede, a las autoridades sanitarias de todas las enmiendas y cambios ulteriores del protocolo. Se evaluarán las enmiendas para determinar si procede solicitar su aprobación formal y si debe revisarse también el documento de consentimiento informado.

### ***4.3- Consideraciones éticas generales***

En este estudio, se seguirán las normas de buena práctica clínica mediante las cuales se asegura que el diseño, realización y comunicación de los datos son fiables y que se protegen los derechos y la integridad de los sujetos participantes manteniéndose la confidencialidad de sus datos.

El protocolo del estudio se presentará al CEIC del Hospital Josep Trueta antes de iniciar el estudio para obtener su aprobación y, si procede, a las Comisiones de Investigación de los hospitales correspondientes.

#### **4.4- Protección de datos y acceso a datos**

Únicamente el investigador, sus colaboradores y el personal técnico que participe en el estudio tendrán acceso a los datos de los pacientes en aras de preservar su confidencialidad.

No obstante, también podrán acceder a estos datos las Autoridades Sanitarias y el Comité Ético de Investigación Clínica. Todos ellos mantendrán en todo momento la confidencialidad de esta información.

La confidencialidad de la información será mantenida en la medida de lo permitido por las leyes aplicables. Si los resultados de este estudio fuesen publicados, se mantendrá la confidencialidad de la identidad de los sujetos participantes. En cualquier caso, se cumplirá la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

#### **4.5- Comités éticos**

Se presentará el protocolo de este estudio al comité ético de investigación científica del Hospital Universitario Josep Trueta.

#### **4.6- Información a los pacientes y consentimiento informado**

Antes de su admisión en el estudio, el paciente deberá otorgar su consentimiento a participar en él una vez que se le hayan explicado de forma comprensible la naturaleza, el objetivo y las posibles consecuencias del ensayo clínico. Para ello, se preparará y entregará al paciente, un documento de consentimiento informado, en el que se incluirá la información acerca del estudio y el propio documento de consentimiento (anexo). Este documento contendrá todos los elementos requeridos de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas y los elementos adicionales requeridos por las leyes locales. El documento deberá estar escrito en un lenguaje comprensible para el paciente y deberá especificar quién informó al paciente. El paciente otorgará su consentimiento después de una entrevista con el investigador o un miembro del equipo de investigación, quien le habrá informado detalladamente sobre el estudio.

Tras la lectura del documento de consentimiento informado, el paciente deberá otorgar su consentimiento por escrito. El consentimiento del paciente deberá confirmarse en ese momento mediante la firma y fecha personal del paciente y de la persona que ha llevado a cabo la explicación del consentimiento informado.

Si el paciente no supiera o pudiera leer, la presentación oral y la explicación del documento de consentimiento informado por escrito y la información para el paciente deberán tener lugar en presencia de un testigo imparcial. Deberá confirmarse el consentimiento en el momento de otorgarse de forma oral y mediante la firma y fecha personal del paciente o mediante una alternativa legalmente reconocida en el país. También deberán firmar y fechar personalmente el documento de consentimiento el testigo y la persona que haya llevado a cabo

la explicación del consentimiento informado. Deberá entregarse al paciente una copia del documento de consentimiento firmado. El original del documento de consentimiento firmado lo conservará el investigador.

Si un paciente no puede otorgar su consentimiento informado debido a su estado físico o psíquico, deberá obtenerse el consentimiento de un representante legalmente autorizado\*. El consentimiento deberá confirmarse en ese momento mediante la firma y fecha personal del documento por el representante y la persona que ha llevado a cabo la explicación del consentimiento informado. Deberá entregarse al representante una copia del documento de consentimiento firmado. El original del documento de consentimiento firmado lo conservará el investigador. Es preciso cumplir los requisitos legales locales y, si fuera factible, solicitar después el consentimiento informado del paciente lo antes posible. Este procedimiento debe recibir la aprobación previa del CEIC.

\* *“Representante legalmente autorizado”* significa toda persona o entidad jurídica o de otro tipo autorizada según la ley aplicable para consentir en nombre de un paciente su futura participación en el procedimiento o procedimientos implicados en la investigación.

El investigador no emprenderá ninguna medida requerida específicamente para el estudio hasta que se haya obtenido el consentimiento válido del paciente.

### **6.5- Confidencialidad**

En el cuaderno de recogida de datos sólo se escribirá el número del paciente y sus iniciales; además, si el nombre del paciente apareciera en cualquier otro documento (por ejemplo, informe de laboratorio), deberá tacharse o borrarse, asegurándose de que no es legible. Los datos del estudio guardados en ordenador se ajustarán a las leyes locales de protección de datos (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre que la desarrolla). Se informará a los pacientes de que el investigador, el CEIC o las autoridades sanitarias podrán examinar sus documentos médicos para verificar la información recogida, y que toda la información personal que se facilite para la inspección será manejada con la más estricta confidencialidad y de acuerdo con las leyes locales de protección de datos.

El investigador conservará una lista personal de identificación de los pacientes (números de los pacientes con sus nombres correspondientes) que permita la identificación de los registros.

### **6.6- Condiciones de registro**

Los datos de los pacientes recogidos en el cuaderno de recogida de datos deberán documentarse de manera anónima y dissociada, vinculándose a un código de 3 dígitos que corresponda al número de paciente de manera que únicamente el investigador podrá asociar tales datos a una persona identificable.

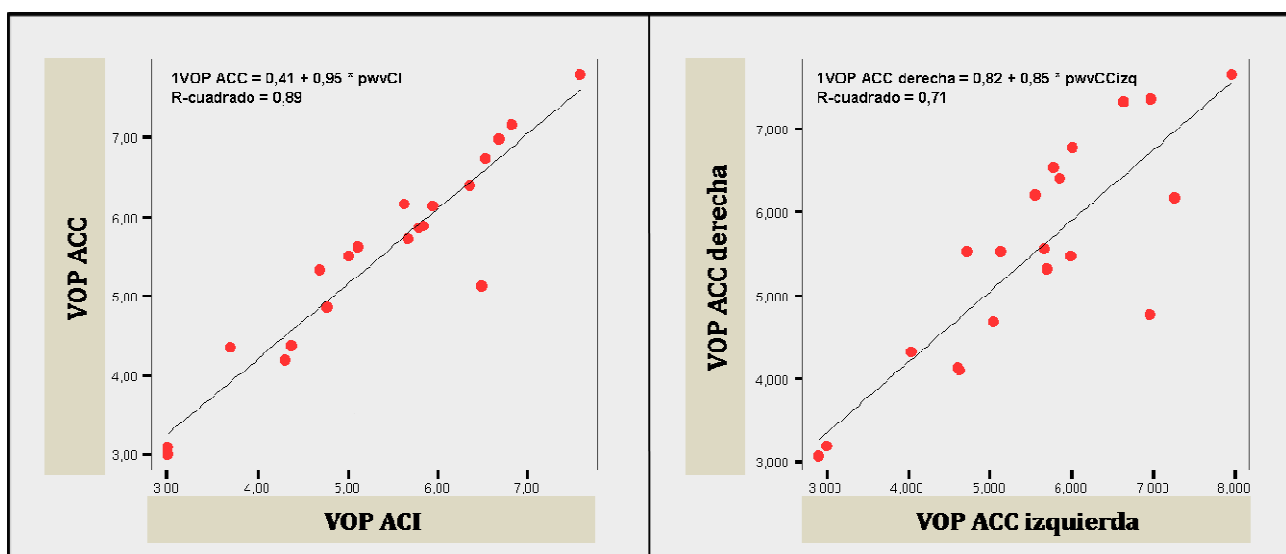
## VII.- RESULTADOS

### 5.1.- DESCRIPCIÓN GENERAL

Durante los meses de Abril y mayo, se incluyeron un total de 20 pacientes (11 hombres y 9 mujeres) con una edad media de  $53,95 \pm 19$  años (rango de edad 64 años), que acudieron al departamento de RM del hospital Josep Trueta de Girona con indicación de estudio cerebrovascular de origen isquémico.

### 5.2.-ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LA VOP EN ACC Y LA VOP EN ACC-ACI

La VOP media en ACC de toda la muestra fue de  $5.5 \pm 1.2$  m/s con un valor mínimo de 3 m/s y un valor máximo de 7,8 m/s. En la VOP media en ACC-ACI se obtuvieron unos valores muy similares (media =  $5.3 \pm 1.2$  m/s, valor min = 3 m/s, valor máx = 7.5 m/s). El análisis estadístico demostró una fuerte correlación entre las medidas obtenidas en ACC y ACI ( $r=0.944$ ,  $p<0.001$ ,  $R^2=0.89$ ). La VOP media en ACC derecha e izquierda fue la misma de  $5.5 \pm 1.3$  m/s y se demostró una fuerte correlación entre las medidas obtenidas en la arteria derecha e izquierda ( $r=0.843$ ,  $p<0.001$ ,  $R^2=0.71$ ) (Figura 1).



**Figura 1:** Diagrama de dispersión de la relación entre la VOP medida en la ACC y la VOP medida en ACI ( $r=0.944$ ,  $p<0.001$ ,  $R^2=0.89$ ) y de la relación entre la VOP obtenida en ACC derecha y en ACC izquierda ( $r=0.843$ ,  $p<0.001$ ,  $R^2=0.71$ )

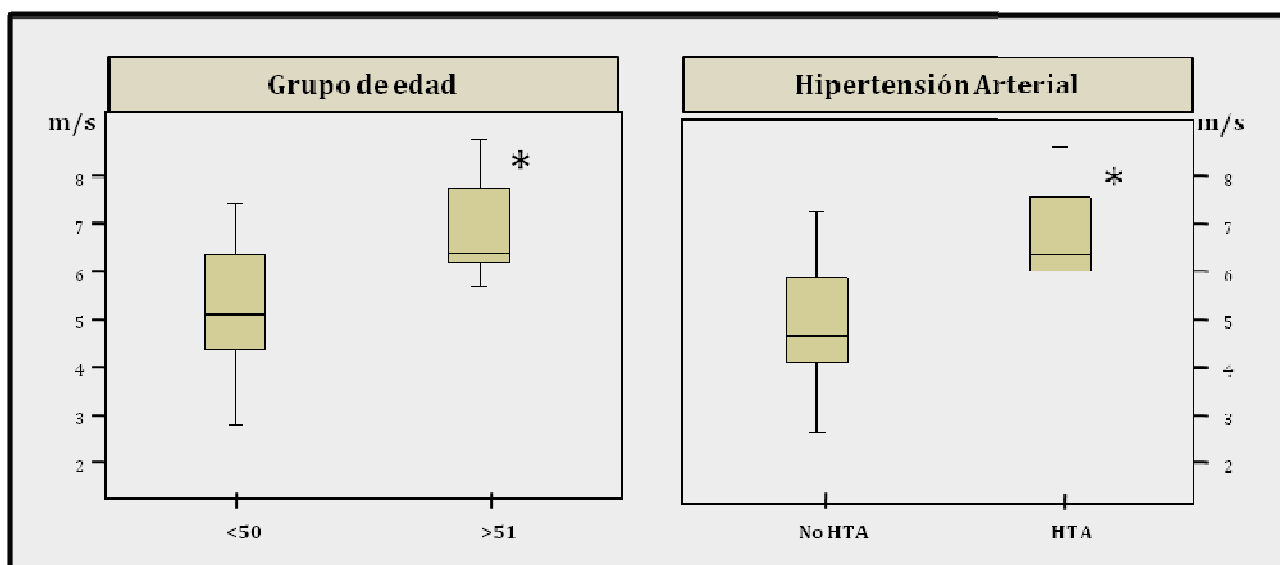
### 5.3.- ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LA VOP EN ACC, LA EDAD E HIPERTENSION

La frecuencia, media y desviación típica de las principales variables relacionadas con la edad e HTA se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 de frecuencias, valor del descriptivo y la VOP en ACC media obtenida según edad e HTA				
	Frec	Descriptivo		VOP (m/s)
<b>Edad</b>		<b>Años</b>		
<50a	11	40±11		4.8±1.2
>51a	9	70±10		6,2±0.8
<b>HTA</b>		<b>TAS (mmHg)</b>	<b>TAD (mmHg)</b>	
no HTA	10	120±8	75±6	4.7±0.8
HTA	10	149±16	86±14	6.2±0.8

HTA: hipertensión arterial, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial

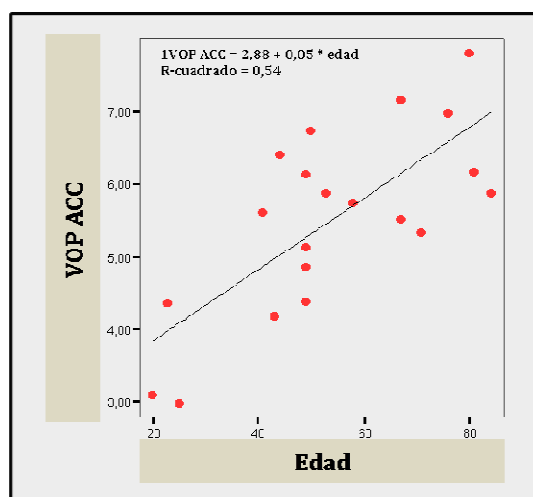
La figura 2 muestra la representación gráfica de la relación entre las variables categóricas relacionadas con la edad y la HTA y la VOP en ACC.



**Figura 2:** Diagrama de caja múltiple de la relación entre la VOP en ACC y las distintas variables categóricas relacionadas con la edad y la HTA. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) de VOP en ACC según el rango de edad y la HTA (\*).

### 5.3.1- Relación entre la VOP en ACC y la edad

Al agrupar a los pacientes en rangos de edad de <50 y >51 años, el análisis estadístico demostró una correlación significativa positiva ( $t=2.804$ ,  $p<0.05$ ,  $n=20$ ) entre la VOP en ACC y el rango de edad. Por otro lado, también se observó una fuerte asociación positiva entre la VOP y la edad ( $r=0.734$ ,  $p<0.001$ ,  $R^2=0.54$ ) (figura 2), que se demostró en el análisis estadístico inferencial, donde se obtuvo un valor de  $F=20.968$  ( $p<0.05$ ) y  $t=0.579$  ( $p<0.05$ ), respectivamente.



**Figura 3:** Diagrama de dispersión de la relación entre la VOP en ACC y la edad ( $r=0.734$ ,  $p<0.001$ ,  $R^2=0.54$ )

### 5.3.2- Relación entre la VOP y la Hipertensión Arterial

La VOP media obtenida en los pacientes con HTA fue de  $6.2\pm 0.8$ m/s y en pacientes sin HTA fue de  $4.7\pm 0.8$ m/s. El análisis estadístico estableció una asociación entre la VOP en ACC y padecer HTA ( $t=3.038$ ,  $p<0.05$ ,  $n=20$ ). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el aumento de la VOP en ACC y los distintos grupos de estado hipertensivo ( $F=0.875$ ,  $p>0.05$ ). Tampoco se observaron asociaciones entre la VOP en ACC y el valor de la PSS ( $r=0.369$ ,  $p>0.05$ ) ni PSD ( $r=0.253$ ,  $p>0.05$ ).

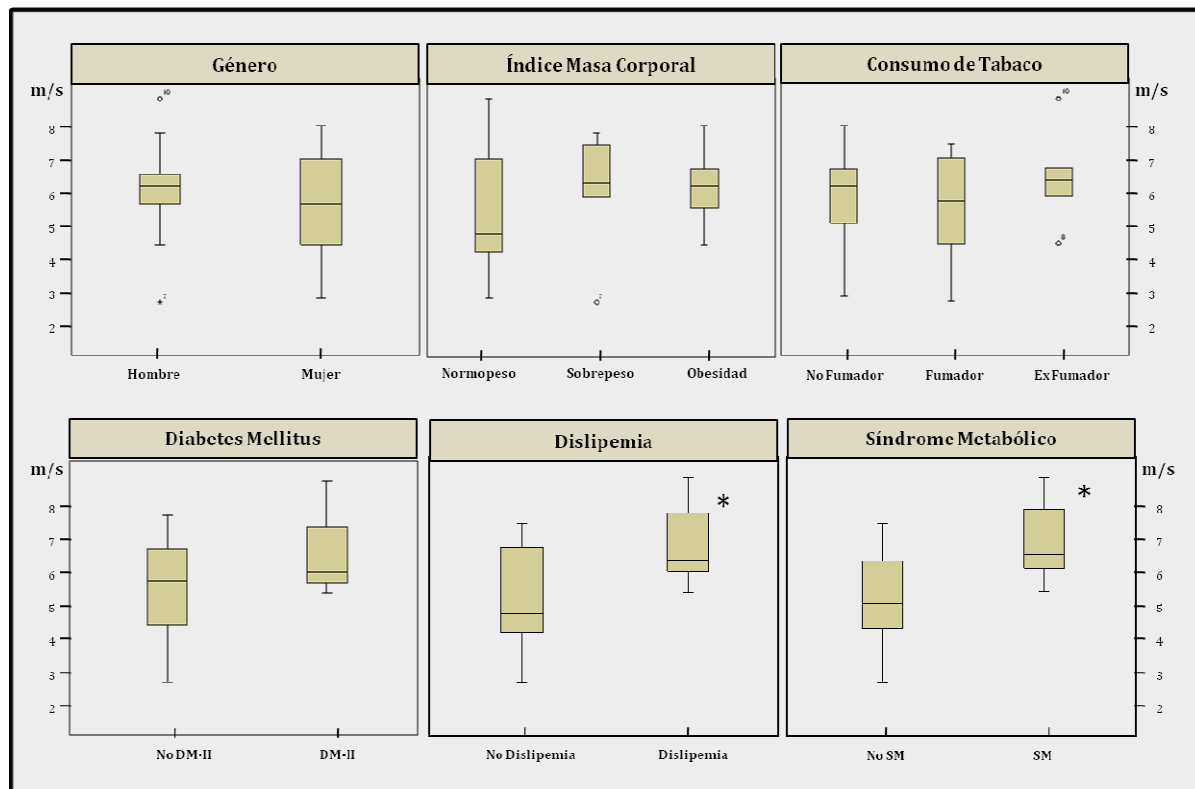


### 5.4.- RELACIÓN ENTRE LA VOP EN ACC Y LOS FRV DISTINTOS A LA EDAD E HTA

La frecuencia, media y desviación típica de las principales variables relacionadas con los FRV distintos a la edad e HTA se muestran en la tabla 2. La figura 4 muestra la representación gráfica de la relación entre las variables categóricas relacionadas con la edad y la HTA y la VOP en ACC.

<b>Tabla 2 de frecuencias, valor del descriptivo y la VOP en ACC media obtenida según distintos factores de riesgo distintos a la edad e HTA</b>				
	<i>Frec</i>	<i>Descriptivo</i>		<i>VOP (m/s)</i>
<b>Género</b>				
Hombre	11	-	-	5.6±1.2
Mujer	9	-	-	5.3±1.3
<b>IMC</b>				
		<i>IMC</i>		
IMC normopeso	6	23.3±1.6	-	5.1±1.6
IMC sobrepeso	6	27.7±1.8	-	5.6±1.4
IMC obesidad	8	34.8±3.9	-	5.7±0.8
<b>Consumo de tabaco</b>				
		<i>AF</i>	<i>CMD</i>	
Fumador	6	19±5	13±6.8±	5.2±1.3
Exfumador	5	16±7	20±4±	5.9±1.1
No fumador	9	-	-	5.4±1.2
<b>Diabetes Mellitus</b>				
		<i>Cr (mg/dL)</i>	<i>GB (mg/dL)</i>	
DM-2	3	1.48±0.8	133.16	6.1±1.4
no DM-2	14	0.88±32	107±16	5.2±1.2
<b>Dislipémia</b>				
		<i>CT/LDL/Trig/HDL (mg/dL)</i>		
Si disp.	9	227±49 / 147±32	147±69 / 44±9.9	6.1±0.9
No disp.	10	222±12/149±7.6	74±6.5 / 57±14	4.8±1.3
<b>Síndrome Metabólico</b>				
Si SM	8	-	-	6.3±0.9
No SM	11	-	-	4.9±1.2

IMC: índice de masa corporal, AF: años fumando, CMD: consumo medio diario, Cr: creatinina, Gb: glicemia basal, CT: Colesterol total



**Figura 4:** Diagrama de caja múltiple de la relación entre la VOP en ACC y las distintas variables categóricas relacionadas con los FRV distintos a la edad y la HTA. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) de VOP en ACC en los pacientes que padecían de dislipemia si Síndrome metabólico (\*).

#### 5.4.1- Relación entre la VOP en ACC y el género

No se hallaron diferencias significativas entre el género masculino y femenino ( $t=0.473$ ,  $p > 0.05$ ,  $n=20$ ).

#### 5.4.2- Relación entre la VOP en ACC y el Índice de Masa Corporal

En el análisis estadístico no se hallaron diferencias significativas entre la VOP en ACC y los distintos grupos de IMC ( $F=0.677$ ,  $p > 0.05$ ,  $n=20$ ). Ni tampoco se observó ninguna asociación entre la VOP en ACC y el IMC ( $r=0.099$ ,  $p > 0.05$ ).

#### 5.4.3- Relación entre la VOP en ACC y el Consumo de Tabaco

En relación al consumo de tabaco, el análisis estadístico no encontró diferencias significativas entre ser fumador, exfumador o no fumador ( $F=0.439$ ,  $p > 0.05$ ,  $n=20$ ).

#### **5.4.4- Relación entre la VOP en ACC y la Diabetes Mellitus**

Todos los pacientes incluidos que presentaban diabetes mellitus, ésta fue del tipo 2. La VOP media obtenida en los pacientes con DM-2 fue de  $6.1 \pm 1.4$  m/s, mientras que los pacientes que no presentaban DM-2 fue de  $5.2 \pm 1.2$  m/s. El análisis estadístico no obtuvo diferencias de VOP en ACC estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $t = -1.1176$ ,  $p > 0.05$ ,  $n = 17$ ). Tampoco se demostró ninguna asociación entre la VOP en ACC y los valores de creatinina ( $r = 0.362$ ,  $p > 0.05$ ,  $n = 14$ ) ni de glicemia basal ( $r = -0.192$ ,  $p > 0.05$ ,  $n = 14$ ).

#### **5.4.5- Relación entre la VOP y la Dislipemia**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la media de la VOP en ACC en los pacientes con dislipemia respecto a los pacientes sin esta alteración ( $t = 2.532$ ,  $p < 0.05$ ,  $n = 19$ ). Sin embargo, no se observó ninguna asociación entre la VOP en ACC y el nivel de colesterol total ( $r = 0.011$ ,  $p > 0.05$ ,  $n = 7$ ), el nivel de triglicéridos ( $r = 0.676$ ,  $p > 0.05$ ,  $n = 7$ ), el nivel de HDL ( $r = -0.687$ ,  $p > 0.05$ ,  $n = 7$ ) y el nivel de LDL ( $r = 0.098$ ,  $p > 0.05$ ,  $n = 7$ ).

#### **5.4.6- Relación entre la VOP y el Síndrome Metabólico**

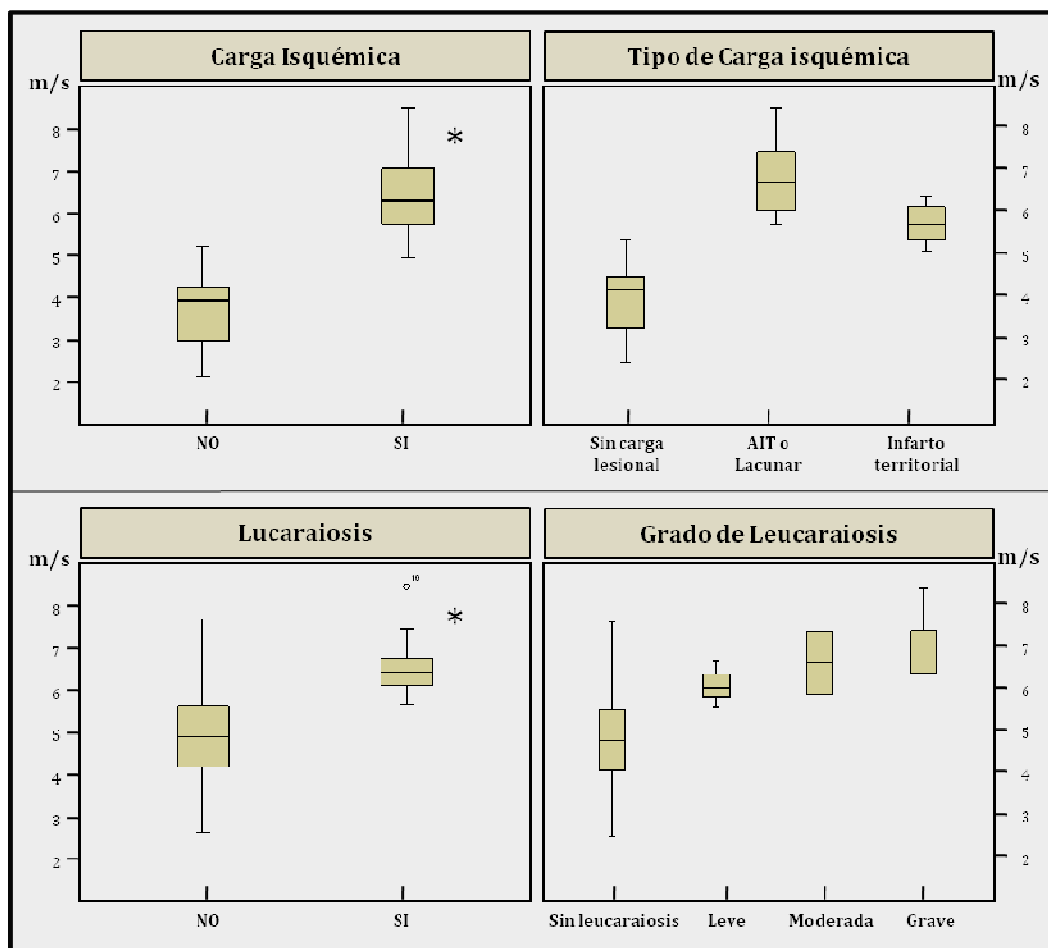
La VOP en ACC media para los pacientes que cumplían los criterios de SM fue  $6.3 \pm 0.9$  m/s, mientras que en los pacientes que no cumplían estos criterios, la VOP media fue de  $4.9 \pm 1.2$  m/s. El análisis estadístico paramétrico para la variable dicotómica indicó una asociación estadísticamente significativa entre padecer o no SM y la VOP en ACC ( $t = 2.666$ ,  $p < 0.05$ ,  $n = 19$ ). Al clasificar a los pacientes según no tener factores de riesgo asociados al SM, tener  $< 3$  y tener  $\geq 3$ , el análisis de comparaciones múltiples no se observaron diferencias entre tener  $< 3$  y  $\geq 3$  factores de riesgo relacionados con el SM.

### 5.5.- RELACIÓN ENTRE LA VOP EN ACC Y LA CARGA ISQUÉMICA CEREBRAL

La frecuencia, media y desviación típica de variables relacionadas con la carga isquémica cerebral se muestran en la tabla 2. La figura 5 muestra la representación gráfica de la relación entre las variables categóricas relacionadas con la carga isquémica cerebral.

**Tabla 3 de frecuencias y valor de la VOP en ACC media obtenidasegún la carga isquémica cerebral**

	Frec	VOP (m/s)
<b>Carga Lesional</b>		
Normal	7	4.1±0.8
Lacunar o AIT	9	6.5±0.7
Infarto Territorial	4	5.6±0.1
Leucaraiosis	9	6.2±0.7



**Figura 5:** Diagrama de caja múltiple de la relación entre la VOP en ACC y las distintas variables categóricas relacionadas con la CIC. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) de VOP en ACC en los pacientes que padecían de carga isquémica y leucaraiosis (\*). No se obtuvieron diferencias entre el tipo de carga isquémica ni el grado de severidad de leucaraiosis.

### **5.5.1- Relación entre la VOP y la Carga Isquémica Cerebral**

La VOP media en ACC hallada en los pacientes sin CIC fue inferior a aquellos que sí presentaban,  $4.1 \pm 0.8$  m/s y  $6.2 \pm 0.7$  m/s, respectivamente.

El análisis estadístico para la variable dicotómica indicó una asociación estadísticamente significativa entre tener carga isquémica o no ( $t=5.573$ ,  $p<0.05$ ,  $n=20$ ). Aunque el análisis de comparaciones múltiples no señaló diferencias significativas de VOP en ACC entre el tipo de carga isquémica ( $F=3.057$ ,  $p>0.05$ ).

### **5.5.2- Relación entre la VOP y la Leucaraiosis**

La VOP media en ACC hallada en los pacientes con leucaraiosis fue de  $6.2 \pm 0.7$  m/s y en los pacientes que no la presentaban de  $4.8 \pm 1.3$  m/s. El análisis estadístico confirmó la asociación entre la VOP y la presencia de leucaraiosis ( $t=2.825$ ,  $p<0.05$ ). No obstante, no se observaron diferencias significativas entre el grado de leucaraiosis y la VOP en ACC ( $F=2.777$ ,  $p>0.05$ ).

## **VIII.- DISCUSIÓN**

### **6.1.- ESTIMACIÓN DE LA VOP EN ACC MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA**

#### **6.1.1- Estimación de la VOP en ACC mediante RM**

A nuestro conocimiento, este es el primer estudio que utiliza la RM para la obtención de VOP en ACC como indicador de RA, y que aporta datos sobre su asociación con los distintos factores de riesgo vasculares clásicos y la carga isquémica cerebral.

Una de las principales limitaciones de los métodos tradicionales de medición de la VOP, es que solo permiten la cuantificación de la VOP en segmentos vasculares largos y heterogéneos, lo que conlleva a que la estimación de la VOP sea imprecisa y poco específica.

La principal dificultad que se presenta al estimar la VOP en segmentos vasculares cortos está relacionada con la necesidad de adquirir el máximo número de valores de flujo dentro de un ciclo cardíaco. Dicho de otro modo, para obtener la VOP en tramos cortos, se requiere una resolución temporal suficientemente alta que permita encontrar diferencias entre las pendientes de los dos puntos de medición. Así pues, los dispositivos tradicionales de medición de la VOP, de baja resolución temporal, no permiten la medición de tramos vasculares cortos.

Teniendo en cuenta este factor, para este estudio fueron optimizados los distintos parámetros de RM con la finalidad de obtener la máxima resolución temporal. Así pues, se diseñó una secuencia de pulsos específica con el máximo número de valores de flujo dentro del ciclo cardíaco (256 fases por ciclo cardíaco), ofreciendo una muy alta resolución temporal de 3-5ms.

Por otro lado, en nuestro estudio se utilizaron dos medidas de la VOP. Una correspondiente a la VOP en ACC situando los puntos de medición a una distancia de 40mm y una VOP de ACC-ACI a partir de la colocación de un tercer punto de medición a 80mm del corte de ACC distal.

Existen dos motivos que impulsaron la incorporación de esta segunda medida. Por un lado poder determinar la correlación de la VOP en ACC con un segmento vascular más largo y por tanto de mayor facilidad para la medición. Y por otro lado, establecer valores de ACC-ACI en caso de no disponer suficiente resolución temporal en ACC.

Los resultados del estudio muestran una fuerte correlación entre la medida de la VOP en ACC y la medida en ACC-ACI. Estos resultados indican que la RM permite la obtención de la VOP en un segmento vascular corto como la ACC, dando lugar a una mejor estimación de la VOP mediante el análisis de segmentos más rectilíneos y uniformes.

### 6.1.2- Comparación con los valores de cfVOP de referencia

Recientemente se han establecido los valores de referencia de la cfVOP para la población sana ajustada por la edad y los FRV<sup>53,71</sup>. El valor medio obtenido al categorizar la edad adulta se muestran en la tabla 1. Mientras que los valores medios de cfVOP en la edad comprendida entre los 16 y 20 años fueron de 5.3m/s (rango de 3.1m/s hasta 7.6m/s).

<b>Categoría de edad</b>	<b>Media (<math>\pm 2DE</math>)</b>	<b>Mediana (10-90pc)</b>
<30	6.2 (4.7–7.6)	6.1 (5.3–7.1)
30–39	6.5 (3.8–9.2)	6.4 (5.2–8.0)
40–49	7.2 (4.6–9.8)	6.9 (5.9–8.6)
50–59	8.3 (4.5–12.1)	8.1 (6.3–10.0)
60–69	10.3 (5.5–15.0)	9.7 (7.9–13.1)
$\geq 70$	10.9 (5.5–16.3)	10.6 (8.0–14.6)

*DE: desviación estándar, PC percentil.*

Aunque existe cierta concordancia entre los valores de referencia de cfVOP recientemente publicados y los obtenidos en este estudio, los resultados parecen indicar que los valores de VOP en ACC mediante RM son ligeramente inferiores a los obtenidos con cfVOP. Estas diferencias pueden explicarse porque la estimación de la cfVOP, mediante métodos tradicionales, se realiza a partir del valor medio de un largo tramo comprendido entre la carótida y la femoral, en el que existe un aumento de la RA en los tramos más distales<sup>39</sup>. De este modo, mediante RM se ha observado que los valores de la VOP aorta proximal son relativamente inferiores a los segmentos más distales de la misma<sup>64</sup>.

### 6.1.3- Comparación con los valores de VOP obtenidos mediante RM

Nuestros resultados tienen una mejor concordancia con los obtenidos en diversos estudios que medían la VOP en aorta mediante RM, especialmente en aquellos que aportaban valores del arco aórtico (tabla 2). Estos datos indican que la estimación de la VOP en ACC es posible mediante RM y que los valores de la VOP en ACC hallados en este estudio son coherentes con los valores previamente publicados.

**Tabla 2.** Tabla resumen de los estudios en que han analizado la VOP en aorta mediante RM

Autor	Segmento vascular	población	edad	n	valor de VOP
Brands A <i>et al</i> <sup>58</sup>	Arco aórtico	hipertensos	49	50	7.2±2.5
Joly I. <i>et al</i> <sup>59</sup>	arco aórtico	obesos	55	32	6.8±2.2
Lee   <i>et al</i> <sup>37</sup>	arco aórtico	Diabéticos con cardiopatía	65	18	8.8±0.8
		No diabéticos con cardiopatía	63	20	6.2±0.5
Meer R <i>et al</i> <sup>56</sup>	aorta	Diabéticos controlados	55	14	5.65±7.5
		Voluntarios sanos	55	16	6.8±1.6
Roes SD <i>et al</i> <sup>60</sup>	aorta	Síndrome metabólico	60	16	7.4±2
		Voluntarios sin SM	60	16	6±1
Wiesmann F <i>et al</i> <sup>61</sup>	Arco aórtico	fumadores	12	31	5.2±0.2
		no fumadores	10	31	4.4±0.1

## 6.2.- ASOCIACIÓN ENTRE LA VOP EN ACC Y LOS FACTORES DE RIESGO VASCULARES

### 6.2.1- Limitaciones del estudio

Es necesario destacar las importantes limitaciones metodológicas que dificultan la interpretación de los resultados obtenidos en este estudio. En primer lugar, y como estudio piloto, la reducida muestra no permite realizar un ajuste del análisis estadístico en función de la edad y la HTA. Esto conlleva, que los resultados relacionados con los FRV distintos a la edad y la HTA puedan estar, de algún modo, sobrevalorados o infravalorados. Además, como todo estudio observacional no permite establecer ninguna asociación directa entre la VOP en ACC y las distintas variables.

Asimismo, la metodología del estudio no permitió el control de algunas de las recomendaciones relacionadas con la preparación del paciente<sup>39,72</sup>, especialmente aquellas que hacen referencia al consumo de alcohol, comida y tabaco previos a la obtención de la VOP.

También hay que destacar el extenso número de datos perdidos, especialmente los relacionados con el análisis de laboratorio como el nivel de CT, HDL, LDL, triglicéridos, glicemia basal, creatinina y hemoglobina glicosilada. Aunque estos sean unos importantes datos de seguimiento clínico, especialmente en atención primaria, en el ámbito hospitalario a menudo son desestimados o irrelevantes debido a su amplia variabilidad. De este mismo modo, tampoco pudo monitorizarse los posibles tratamientos farmacológicos y sus posibles efectos en las distintas variables analizadas.



### 6.2.2.- Rigidez Arterial y los Factores de Riesgo Vasculares

Los mecanismos responsables de la RA complejos y hasta la fecha el conocimiento que se tiene sobre ellos son limitados. La RA provoca cambios estructurales en el medio vascular como la rotura de elastina y el depósito de colágeno y calcio. También se ha asociado a cambios en el tono muscular, causados en parte por factores endoteliales como el óxido nítrico.

La RA resulta del aumento de la presión del pulso arterial que acaba influyendo en el tejido de los vasos sanguíneos y el corazón. En las arterias, la alteración estructural se relaciona en un primer momento a los cambios mecánicos ocasionados por el aumento del estrés vascular y de presión. Especialmente, los segmentos vasculares con bifurcación, en que el flujo es más turbulento y presentan mayor oscilación de estrés, son los más sensibles a la lesión endotelial y consecuentemente a la alteración vascular. En el corazón, la RA provoca un aumento de la carga en los ventrículos, reduciendo su eficiencia en la eyección y perfusión cardíaca. Esto ocasiona, ante un mismo volumen sanguíneo, que el sistema vascular con RA presente una mayor presión arterial sistólica, y por tanto una mayor sobrecarga. La prolongación crónica de esta situación induce a una hipertrofia del miocardio aunque exista una PSS normal<sup>23</sup>.

La asociación positiva entre el incremento de VOP, la edad y la HTA es conocida desde mediados del siglo pasado<sup>73-76</sup> y ampliamente demostrada en números trabajos<sup>51,53,71</sup>. Los resultados de este estudio, también establecen una relación entre la VOP en ACC y la edad muy similar a la aportada en otros trabajos. Algunos autores han sugerido que el incremento de la RA aunque progresiva, posiblemente incremente sólo hasta un punto máximo de RA, siendo menor la diferencia de RA en edades más avanzadas<sup>41</sup>.

Paralelamente, en este trabajo también se determina una asociación positiva entre padecer o no HTA y la VOP en ACC. Sin embargo, no se hallan diferencias significativas entre la PSS, la PSD ni tampoco con el estado hipertensivo. Existen varios motivos que den lugar a estos resultados. Por un lado, y como limitación del estudio, sólo se tuvo en cuenta el tratamiento farmacológico hipertensivo para ser incluido o no en el grupo de HTA, pero en ningún caso se valoró su efectividad ni el control de la enfermedad. Además, la medida aislada de presión arterial, puede ser muy variable y especialmente ante situaciones de estrés como puede ser someterse a una exploración de RM.

El SM es una entidad patológica que engloba múltiples factores de riesgo como la obesidad, la HTA, la dislipemia, hiperglucemia y la resistencia a la insulina y se asocia a un mayor riesgo de desarrollar DM-2 y AVI<sup>77</sup>. En jóvenes adultos, esta entidad ha sido asociada a un mayor incremento del GIM de la arteria carótida<sup>78,79</sup>. La relación entre el aumento de la RA y el SM ha sido ampliamente analizada, encontrando una progresión más rápida de la RA en aquellos individuos que presentaban la alteración metabólica<sup>79,81,82</sup>. Estos trabajos apuntan a la RA como el mejor indicador de la progresión de la enfermedad vascular en estos pacientes. Resultados muy parecidos son los que se han obtenido en el presente estudio, en el que existe un claro aumento de la VOP en ACC en aquellos pacientes que presentan SM.

Sin embargo, la influencia de distintos FRV dentro de una misma entidad ha dado lugar a un importante punto de discusión, y es el de conocer qué grupos de factores de riesgo relativos al SM aportan una mayor carga vascular, dado que se ha demostrado que no todas las asociaciones de factores de riesgo producen la misma<sup>81</sup>. Todo ello, puede sugerir que la medición de la RA, y en concreto de la VOP en ACC mediante RM, puede ser útil para establecer una mejor caracterización de los factores de riesgo relativos al SM y su aportación al incremento de la RA.

Recientemente se ha generado cierta controversia acerca del impacto de los FRV distintos a la edad y a la HTA sobre la RA, así como la capacidad de la RA para determinar el RCV en pacientes en que coexistan múltiples FRV. Muchos FRV clásicos como la DM, la dislipemia, el IMC, el sexo y el consumo de tabaco, han estado asociados al aumento de la RA, aunque la mayoría de los estudios obtenían una asociación leve, moderada o desaparecía al ajustar la muestra en función de la edad y la HTA<sup>54</sup>.

No obstante, existen múltiples trabajos que contradicen esta hipótesis. Por ejemplo, Jatoi *et al*<sup>83</sup> tras ajustar por sexo, edad y presión arterial, encontraron una relación lineal entre el consumo de tabaco y el aumento de la cfVOP y que además ésta se reducía al cesar el consumo de tabaco. En la misma línea, Vlachopoulos *et al*<sup>84</sup> encontraron un efecto sinérgico negativo entre el consumo de tabaco y cafeína. Asimismo, varios trabajos encontraron que sí existía un aumento significativo de la RA relacionada con la DM-2<sup>85,86</sup> e incluso con una reducción de la misma relacionada con la pérdida de peso en este mismo grupo de pacientes<sup>87</sup>.

Si bien la asociación entre el aumento de la VOP en ACC y estos FRV hallada en este trabajo, esté probablemente alterado por las limitaciones comentadas previamente. En un estudio realizado por Emura *et al*<sup>88</sup>, con limitaciones muy similares a las nuestras, se analizó la asociación entre la cfVOP y distintos FRV como la edad, el sexo, la HTA, la DM, la obesidad, el consumo de tabaco, el nivel de lípidos y glicemia basal en pacientes con y sin antecedentes vasculares.

Los resultados que obtuvieron solo permitieron establecer una moderada asociación positiva entre la edad y la cfVOP ( $r=0.494$   $p<0.05$ ). No se hallaron asociaciones estadísticamente significativas entre la cfVOP y los distintos grupos con y sin FRV ni tampoco entre los que tenían historia de AVI previa. En comparación, la estimación de la VOP en ACC mediante RM realizada en este trabajo, establece una clara asociación entre la edad, la HTA, el SM y la CIC.

Este análisis simplemente permite mantener la hipótesis general de que la medida de la VOP en ACC mediante RM puede permitir una mejor estimación de la RA, especialmente en pacientes con FRV clásicos distintos a la edad y la HTA. Consecuentemente, se hace necesario la realización de nuevos estudios con muestras más amplias que incluyan el valor de la VOP en ACC y determinen su asociación con los FRV en comparación a la cfVOP y ayuden a establecer el valor potencial para la clasificación del RCV.

### 6.3.- ASOCIACIÓN ENTRE LA VOP EN ACC Y LA CARGA ISQUÉMICA CEREBRAL

#### 6.3.1.- Rigidez Arterial y Carga Isquémica Cerebral

La RA es considerada como factor de riesgo vascular independiente con valor predictivo al desarrollo de patología cardiovascular y a la mortalidad por AVI en distintas poblaciones<sup>26-33</sup> y está asociado a numerosos FRV<sup>34-38</sup>.

En concreto, Laurent et al<sup>89</sup> en un estudio longitudinal, encontraron que el aumento de la RA medida a partir de la cfVOP era un predictor independiente a la muerte por infarto isquémico cerebral en pacientes con HTA. Posteriormente, Mattace et al<sup>27</sup> determinaron que el aumento de la cfVOP tiene un valor predictivo al desarrollo de patología vascular cerebral en pacientes sujetos aparentemente sanos.

Paralelamente, también se ha determinado que existe una asociación entre el aumento de la cfVOP y las hiperintensidades de la sustancia blanca en secuencias FLAIR de RM e infartos silentes en pacientes con HTA<sup>90</sup>. En este mismo grupo de pacientes, Brandts et al<sup>63</sup> obtuvieron resultados similares asociando el incremento de la VOP del arco aórtico a los infartos lacunares y a las lesiones hiperintensas en FLAIR. Dijk et al<sup>91</sup> al fueron más allá, y concluyeron que entre los distintos grupos de pacientes con afectación vascular, los pacientes con patología cerebrovascular eran los que presentaban los mayores índices de RA. Sin embargo, este mismo grupo<sup>41</sup>, indicaron que los índices de RA no son útiles para predecir la concurrencia a nuevos AVI. Todo ello indica que los índices de RA pueden ser de gran utilidad en el manejo y prevención de la patología cerebrovascular, y especialmente para establecer el riesgo a padecerlo.

Aún así, hay un importante tema de discusión relacionado con el segmento vascular analizado (carótida o aorta) y el marcador de RA utilizado (VOP o distensión). Por este motivo, Paini et al<sup>92</sup>, estudiaron la asociación entre la rigidez en aorta, mediante cfVOP y la rigidez en carótida mediante el índice de distensibilidad. En este trabajo encontraron que ambas mediciones eran representativas de la RA ocasionada por la edad en voluntarios sanos, pero sin embargo, la distensibilidad en carótida era menos precisa que la cfVOP en aorta ante la existencia de FRV como la diabetes e HTA. En este sentido, otros trabajos también han concluido que los índices de RA a partir de la cfVOP tienen mayor valor que los de distensibilidad carotídea<sup>89,27</sup>. Sin embargo, el proceso de RA y arteriosclerosis no es uniforme a lo largo del sistema vascular, y por tanto existe un especial interés en estudiar y analizar los segmentos vasculares relacionados con los órganos diana, sensibles a padecer afectación isquémica.

A nuestro saber, este es el primer estudio que ha analizado la RA en carótida mediante VOP y se ha observado, en toda la muestra, una fuerte asociación entre la VOP en ACC y la presencia de patología isquémica. Si bien no se han hallado diferencias entre los distintos tipos de afectación cerebral y que los índices de distensibilidad están en cierto modo asociados, los resultados preliminares apuntan que la VOP en ACC pueda tener un potencial valor como

marcador de RA y afectación cerebrovascular. Estudios específicos con mayor muestra deberían comparar el valor de la VOP en ACC respecto los valores convencionales de distensibilidad.

### 6.3.1.- Rigidez Arterial y Leucaraiosis

La leucaraiosis es una degeneración de la materia blanca relacionada con la edad y está asociada a varias enfermedades, especialmente al deterioro cognitivo. La RM es la técnica *gold estándar* para la detección de lesiones isquémicas características de la leucaraiosis, visualizándose una señal periventricular hiperintensa en secuencias potenciadas en T2 y FLAIR.

En nuestro estudio se ha establecido una fuerte correlación entre el aumento de la VOP en ACC y la presencia de leucaraiosis. Sin embargo, nuestros resultados no demuestran ninguna asociación entre los distintos grados de severidad. En este sentido los resultados no sorprenden dado que la leucaraiosis es una entidad patológica que se relaciona con la edad y la afectación de pequeños vasos, provocando un proceso de hipoperfusión cerebral crónica, y es potenciado por un estado de HTA. Dicho de otro modo, la leucaraiosis y la RA tienen los mismos factores de riesgo potenciadores, y por tanto el aumento de RA en estos pacientes esté asociado a la edad y a la HTA más que a la leucaraiosis misma.

Varios autores han estudiado la posible relación entre la RA y el deterioro cognitivo relacionado con la leucaraiosis, siendo los resultados hasta el momento relativamente incongruentes o demostrando una asociación relativamente débil. Así pues, Kearney-Schwartz et al<sup>93</sup> encontraron una asociación positiva entre el aumento de la cfVOP y el deterioro cognitivo en ancianos hipertensos. Paralelamente, Hanon et al<sup>94</sup> y posteriormente Elias et al<sup>95</sup> obtuvieron una asociación muy débil entre ambas variables al estudiar sujetos con varios FRV. Finalmente, Poels et al<sup>96</sup> no pudieron establecer el incremento de la RA como factor de riesgo al deterioro cognitivo.

Por otro lado, es de gran relevancia clínica poder disponer de nuevos marcadores que permitan una mejor evaluación de la hipoperfusión cerebral y del posterior deterioro cognitivo. En este sentido, y con el objetivo de permitir una identificación precoz del riesgo al deterioro cognitivo, podría ser analizado si la medición de la VOP en ACC se asocia mejor que la cfVOP al desarrollo y gravedad de la leucaraiosis.

## 6.4.- NUEVOS MARCADORES PARA LA CLASIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

### 6.4.1.- Limitaciones de la Rigidez Arterial: Necesidad de Nuevos Marcadores

En la última década ha habido un gran interés en el desarrollo de nuevos marcadores hemodinámicos que permitieran una mejor clasificación del RCV. Sin embargo, algunos de los marcadores utilizados como el CAC y el GIM han demostrado tener poco valor para este fin. Paralelamente, se ha demostrado que la RA en aorta, medida a partir de la cfVOP, es un indicador claro de riesgo cardiovascular en varias poblaciones. Aún así, continua un considerable debate acerca de si este índice es realmente un factor de riesgo independiente o bien, simplemente un marcador del estado vascular.

Cecelja et al<sup>51</sup> en su revisión sistemática observaron que la edad y la HTA explicaban la variabilidad de cfVOP encontrada en los FRV distintos a la edad y la HTA, por lo que el valor real de este marcador para la identificación del RCV quedó entredicho. Especialmente en aquellos pacientes en los que coexistan varios FRV.

Adicionalmente, los métodos tradicionales de medida de la RA están sujetos a importantes limitaciones que reducen su precisión, existiendo cierta evidencia de la gran variabilidad en los distintos métodos empleados.

Otro factor importante a tener en cuenta, es la pobre correlación que existe entre la carga aterosclerótica y la RA<sup>97,98</sup>, ambos indicadores de arteriosclerosis, aunque teniéndose que considerar como entidades patológicas distintas. Esto indica que la RA quizá deba ser interpretada simplemente como un marcador de una parte del desarrollo de la arteriosclerosis, pero no como un marcador de todo en su conjunto.

Por otro lado, los métodos de clasificación del RCV tradicionales no tienen en cuenta otros FRV que pueden tener un rol determinante en el desarrollo de patología cardiovascular. En este sentido, se ha señalado la necesidad de incorporar en los estudios clínicos otros FRV como son el componente genético, el hábito alimentario, el ejercicio físico y el entorno.

Además, recientemente McEniery et al<sup>40</sup> tras el seguimiento clínico prospectivo de 20 años, han indicado que los parámetros de inflamación y de estrés vascular son mejores predictores del aumento de la RA que los FRV clásicos.

Todos estos elementos han dado lugar a una creciente necesidad de desarrollar nuevos marcadores para la clasificación del RCV más avanzados, y que permitan una mejor estratificación del proceso de arteriosclerosis en todas sus fases.

#### 6.4.2.- Potencial de la Resonancia Magnética para valorar el Estado Vascular

La RM permite la caracterización de distintos tejidos a partir de la aplicación de distintos pulsos de radiofrecuencia, por lo que no usa radiación ionizante. Su principal ventaja respecto otras modalidades de imagen es la gran capacidad por distinguir, entre distintos tejidos, dando la posibilidad de obtener distintos parámetros de un mismo tejido. Por estos y otros motivos, la RM ha sustituido a los métodos de diagnóstico tradicionales basados en los Rx, como son la tomografía computarizada y la angiografía por sustracción digital, en el manejo y diagnóstico de los procesos arterioscleróticos oclusivos.

Adicionalmente, gracias al gran avance tecnológico, en los últimos años ha habido un gran avance en nuevas técnicas y secuencias de RM que han permitido el estudio de múltiples parámetros relacionados con la arteriosclerosis distinta a la VOP mencionados en este estudio.

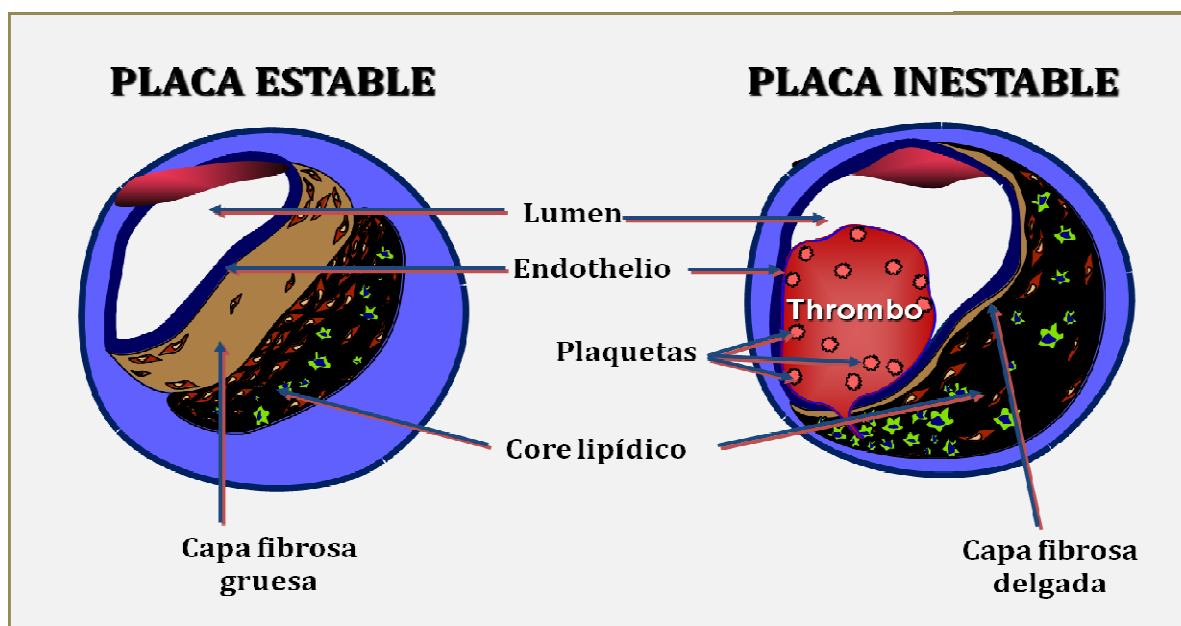
Los índices de RA utilizados más habitualmente en la arteria carótida son los relativos a la distensión arterial. Sin embargo, mediante los métodos tradicionales sólo es posible determinar estos índices de forma local en un determinado punto de la carótida. Mediante la RM, es posible realizar adquisiciones vasculares 4D (volumen en 3D+tiempo) con sincronización cardíaca y de alta resolución espacial<sup>99</sup> (figura 1), que combinadas con la medición del flujo sanguíneo, pueden ser utilizadas para medir estos mismos índices de distensibilidad en todo el segmento vascular.



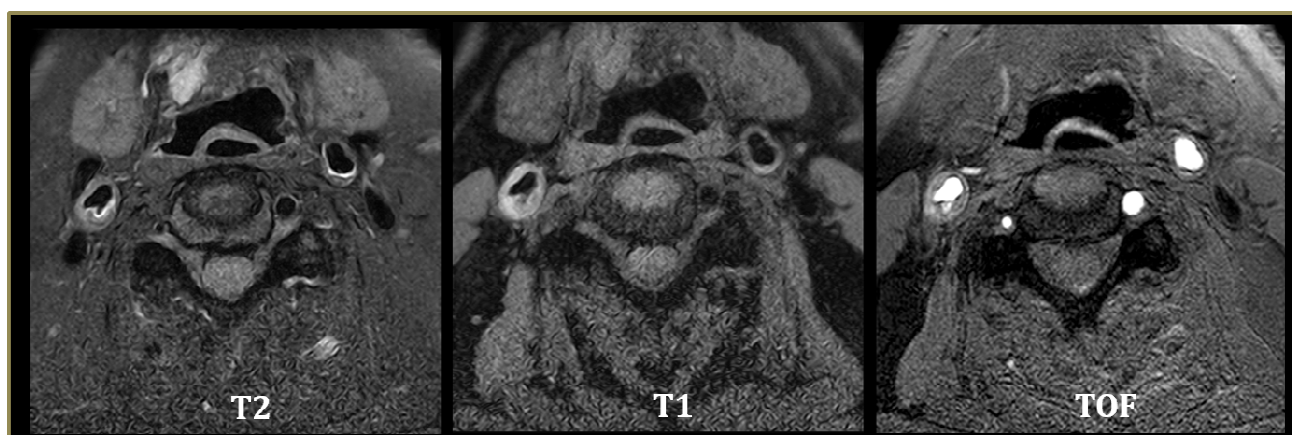
**Figura 1:** Reconstrucción multiplanar en plano sagital de la arteria carótida en paciente con estenosis crítica. Cada una de las imágenes corresponde a distintas fases del ciclo cardíaco

Uno de los factores determinantes para la clasificación del RCV consiste en la identificación del contenido de las placas y su asociación a estados de vulnerabilidad o de alto riesgo a provocar un AVI (Figura 2). En este sentido, en el año 2002 se establecieron los criterios para la clasificación del tipo de placa a partir de las secuencias convencionales de RM<sup>100</sup> (figura 3), demostrándose además, ser una técnica fiable y reproducible<sup>101</sup>. Asimismo, se ha indicado que, con estas mismas secuencias convencionales de RM, es posible identificar las placas vulnerables o susceptibles de rotura<sup>102</sup>, aunque hasta la fecha, no existen estudios longitudinales que lo demuestren.





**Figura 2:** El contenido de la placa determina su vulnerabilidad y consecuentemente su riesgo a provocar un accidente vascular isquémico. Dibujo adaptado de Falk E et al. *Circulation*. 1995; 92:657-671.

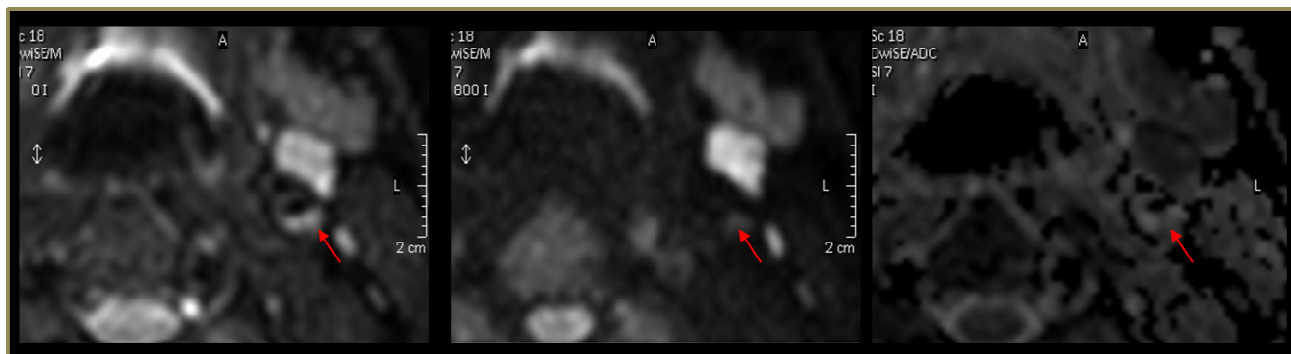


**Figura 3:** Las secuencias convencionales de resonancia magnética potenciadas en T1, T2 y la técnica angiográfica tiempo de vuelo (TOF) permiten la clasificación de la placa.

Más recientemente y en esta misma línea de trabajo, se desarrollaron técnicas más avanzadas de RM, permitiendo así obtener nuevos marcadores de vulnerabilidad. Así por ejemplo, Kerwin et al<sup>103</sup> desarrollaron un modelo cinético a partir del cual obtuvieron los parámetros de volumen plasmático fraccional y de transferencia de contraste al espacio extracelular ( $K^{trans}$ ) relativos a la placa, encontrando una fuerte asociación entre estos parámetros y los marcadores de inflamación.

Asimismo, Raman et al<sup>104</sup> desarrollaron una técnica de RM basada en la susceptibilidad magnética que les permitía cuantificar el hierro en la placa, obteniendo que éste estaba asociado a las placas que habían producido sintomatología isquémica.

Aún y con estos avances en la caracterización de la placa, actualmente se está aún muy lejos de alcanzar el techo de posibilidades que ofrece la RM. Así por ejemplo, técnicamente es posible utilizar la RM para evaluar el movimiento de difusión molecular y anisotropía del contenido de la placa (figura 4), aunque en la actualidad no hay ningún estudio que haya determinado su utilidad.



**Figura 4:** Técnicamente la resonancia magnética permite analizar el movimiento de difusión molecular que puede ser utilizado para una mejor caracterización de la vulnerabilidad de la placa.

Además del amplio abanico de posibilidades para la caracterización de la vulnerabilidad de la placa, la RM ha demostrado ser una herramienta capaz de obtener información hemodinámica relacionada con el estrés vascular<sup>105,106</sup>. Existe cierta evidencia acerca de la implicación del estrés vascular y el desarrollo de la arteriosclerosis.

En este sentido, está ampliamente aceptado que la arteriosclerosis se desarrolla principalmente en los segmentos vasculares donde existe un estrés vascular bajo y oscilatorio. De este modo, los avances en el estudio del estrés vascular pueden ser de crucial relevancia para la identificación de fases muy precoces de arteriosclerosis, e incluso con un valor potencial de identificar áreas en las que esta se vaya a desarrollar.

El conjunto de todas estas técnicas, y muy especialmente la combinación de todas ellas, hacen de la RM una herramienta con un potencial valor para estudiar de manera multiparamétrica el estado vascular y de arteriosclerosis, permitiendo quizá una mejor clasificación del RCV.

#### 6.4.3.- Limitaciones de la Resonancia Magnética

Sin embargo, la RM a día de hoy tiene una importante limitación que condiciona su uso para extendido para la clasificación del RCV; su alto coste. En el año 2003 se estimó que el coste anual de los estudios de RM sólo era superado por las modalidades de tomografía por emisión de positrones y cateterización cardiaca<sup>107</sup>.

Debemos tener en cuenta que las evaluaciones económicas, particularmente los análisis de coste-efectividad, no sólo implican los costes en sí. Para realizar este tipo de estudios, se requiere de los datos relativos al coste con la combinación de información clínica relevante



relacionada con el proceso patológico estudiado. Desafortunadamente, pocos estudios económicos han evaluado la relación coste-beneficio de incorporar distintas técnicas de imagen en la arteriosclerosis.

Además, hay una pregunta de vital importancia que debería considerarse al introducir cualquier técnica nueva de imagen más costosa de las existentes en la actualidad: ¿la incorporación de esta técnica va a mejorar la longevidad y/o la calidad de vida en la población?

En nuestro caso específico, sabemos que una mejor clasificación del RCV va a permitir realizar intervenciones de PP y PS más eficaces, por lo que la pregunta a plantearnos debería ser ¿va a permitir la RM multiparamétrica un manejo más eficiente de la arteriosclerosis? Y si es así, ¿va a permitir mejorar la longevidad y la calidad de vida en estos pacientes?

## **6.5.- LA RESONANCIA MAGNÉTICA COMO HERRAMIENTA PARA LA PROMOCIÓN DE LA SALUD Y PREVENCIÓN PRIMARIA**

Estas preguntas podrían dar lugar a una serie de estudios clínicos que evaluaran la utilidad de la RM para la estratificación del RCV. Éstos podrían tener el impacto de, por un lado, ofrecer a la PS una nueva herramienta de monitorización y seguimiento de la arteriosclerosis y por otro lado, el de abrir nuevos horizontes tecnológicos dentro del DxI.

De todos modos, con el objetivo de rentabilizar los resultados y optimizar los recursos, estos posibles estudios deberían seguir una serie de recomendaciones básicas:

- Perspectiva global desde la promoción de la salud
- Selección adecuada de la población diana
- RM multiparamétrica
- Análisis de los FRV clásicos
- Análisis de otros FRV relevantes
- Comparar resultados con métodos no invasivos menos costosos

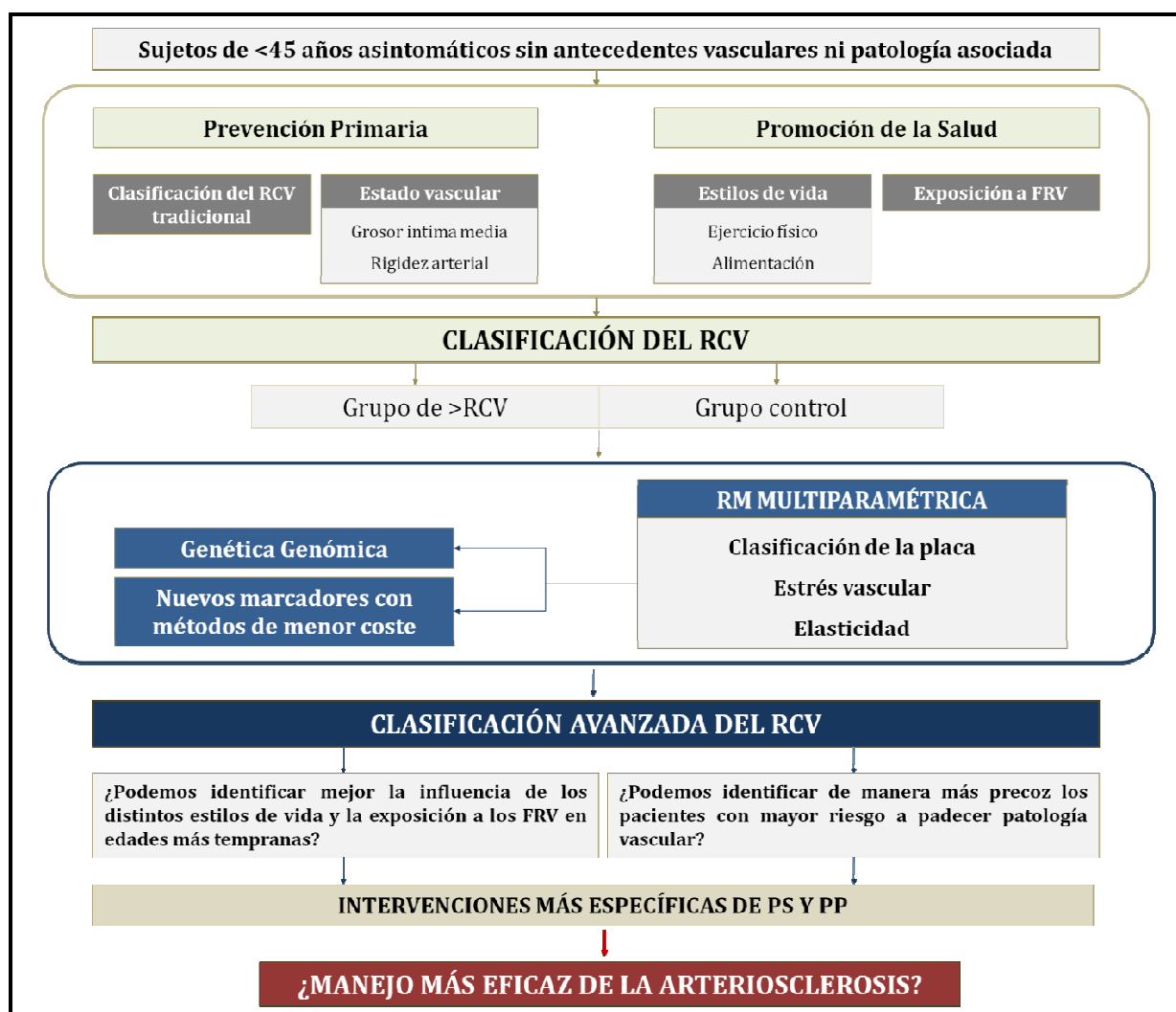
La promoción de la salud y la prevención primaria pueden llegar a convertirse en una poderosa herramienta para mejorar el manejo de la arteriosclerosis y reducir su impacto en la sociedad. Sin embargo, su capacidad de intervención se reduce a medida que aumenta la edad y aumentan los FRV. Al contrario, la PS y la PP se establecen como las mejores estrategias para retrasar a largo plazo los AVIs y la patología vascular asociada. Es por ello, que se hace necesario identificar el RCV en las edades más tempranas posibles, y así, poder realizar intervenciones de PS y PP más específicas y más eficaces que permitan retrasar la aparición de sintomatología vascular.

Pese a esta evidencia, la tendencia en los últimos años de los grandes estudios clínicos ha sido la de incluir poblaciones en edades muy avanzadas o que presentaban ya FRV avanzados de alto riesgo como la HTA, la DM entre otros. No obstante, se ha demostrado, que desde los primeros años de vida, determinados estilos de vida y la exposición a factores de riesgo resultan determinantes para la progresión de la arteriosclerosis en la edad adulta<sup>108-111</sup>.

Esto ha dado lugar a un importante debate acerca de la necesidad de determinar el RCV en poblaciones cada vez más jóvenes, y replantear quizá, los FRV hasta ahora llamados clásicos.

Teniendo en cuenta esta perspectiva, hay otro factor determinante que debe ser discutido. ¿Utilizamos de modo eficiente los recursos de los que disponemos? Como hemos comentado anteriormente la RM tiene un enorme potencial para analizar el estado vascular y la arteriosclerosis. No obstante, su uso está relegado principalmente al estudio de patología vascular ya instaurada, mientras que su uso para la PP y PS es casi inexistente. Por otro lado, y dada la complejidad física de la técnica, habitualmente las líneas de investigación en RM padecen de ser demasiado complejas para el uso clínico rutinario y demasiado dependientes de la tecnología, lo que dificulta aún más su uso en el campo de la PP y la PS. Así pues, constituye un importante reto para los investigadores desarrollar nuevas técnicas de adquisición y postproceso de mayor simplicidad que permitan realmente incrementar su uso en PP y PS.

Finalmente, se presenta un esquema orientativo para el diseño de futuros estudios que quieran utilizar la RM como herramienta para la PS y PP, que resume, de un modo u otro, las principales líneas abiertas en el presente trabajo.



## **IX.- CONCLUSIONES**

Este estudio indica que la RM permite la obtención de la VOP en un segmento vascular corto como la ACC, dando lugar a una estimación de la VOP en segmentos más rectilíneos y uniformes. Los valores de VOP en ACC hallados son coherentes con los valores previamente publicados.

Se halla una asociación positiva entre el aumento de la VOP en ACC y la edad, padecer o no hipertensión y síndrome metabólico. Estos resultados, permiten mantener la hipótesis general, de que la medida de la VOP en ACC mediante RM puede permitir una mejor estimación de la RA, especialmente en pacientes con FRV clásicos distintos a la edad y la HTA.

En este estudio se ha observado una fuerte asociación entre el aumento de la VOP en ACC y la presencia de patología cerebral isquémica y leucaraiosis. Estos resultados preliminares apuntan que no puede descartarse la medida de la VOP en ACC como marcador potencial de RA en patología cerebrovascular.

Finalmente, se establecen algunas pautas básicas para poder incorporar la RM multiparamétrica como herramienta de promoción de la salud y prevención primaria para la evaluación del riesgo cardiovascular en la población.

Los resultados y el análisis realizado en este estudio establecen la hipótesis general de que la resonancia magnética puede ser utilizada en promoción de la salud y prevención primaria para mejorar la clasificación del RCV y, consecuentemente, establecer intervenciones de salud más eficaces.

## **X.- BIBLIOGRAFIA**

1. Santosa R and Nasir K. Insights into atherosclerosis from invasive and non-invasive imaging studies: Should we treat subclinical atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2009; 205(2):349-56.
2. Dawber TR, Meadors GF and Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Pub Health*. 1951; 41:279-281.
3. Medrano MJ, Boix R, Cerrato E and Ramírez M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública*. 2006; 80:5-15.
4. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H and Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1847.
5. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L and Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003
6. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J et al. An adaptation of the Framingham coronary risk functions to southern Europe Mediterranean areas. *J Epidemiol Comm Health*. 2003; 57(8): 634-8.
7. Loria CM, Liu K, Lewis CE, Hulley SB, Sidney S, Schreiner PJ, Williams OD, Bild DE and Detrano R. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:2013-2020.
8. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND and Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008; 358:1336-1345.
9. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM and Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals *JAMA*. 2004; 291:210-215.
10. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, Greenland P, Jacob DR, Kronmal R, Liu K, Nelson JC, O'Leary D, Saad MF, Shea S, Szklo M and Tracy RP. Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2002; 156:871- 881.
11. Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, Bond MG, Kieleyka L and Berenson GS. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol*. 2002; 90:953-958.
12. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL and Wolfson SK. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*. 1999; 340:14-22.
13. Simons P, Algra A, Bots M, Grobbee D and Graaf Y. Common Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness Indicators of Cardiovascular Risk in High-Risk Patients The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease). *Circulation* 1999; 100; 951-957.
14. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM and Post WS. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21:93-111.
15. Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, Nelson-Worel J, McBride PE and Douglas PS. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clin Cardiol*. 2004; 27:388-392.
16. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M and Mohler E. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; 19:943-954.

17. Kaul P and S.Douglas P. Atherosclerosis Imaging: Prognostically Useful or Merely More of What We Know. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2;150-160.
18. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M and Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness—a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007; 115:459–467.
19. Lorenz M, Schaefer C, Steinmetz H and Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-years results from Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J*. 2010; 31: 2041–2048.
20. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C and Humphrey LL. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009; 151:496–507.
21. Simon A, Megnien JL and Chironi G. The Value of Carotid Intima-Media Thickness for Predicting Cardiovascular Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30:182-185.
22. O’Leary D and Bots M. Imaging of atherosclerosis: carotid intima–media thickness. *Eur Heart J*. 2010; 31: 1682–1689.
23. Ziemann S, Melenovsky V and Kass D. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25:932-943.
24. Urbina E, Williams R, Alpert B, et al. Noninvasive Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents Recommendations for Standard Assessment for Clinical Research A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2009; 54:919-950.
25. Oliver J and Webb D. Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23:554-566.
26. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001; 37:1236–1241.
27. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006; 113:657–663.
28. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, Yamane K, Kohno N. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ J*. 2005; 69:259–264.
29. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006; 113:664–670.
30. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21:2046–2050.
31. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002; 39:10–15.
32. Mitchell G, Hwang S, Vasan R, Larson M, Pencina M, Hamburg N, Vita J, Levy D and Benjamin E. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010; 121; 505-511.
33. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, Havlik R, Lakatta EG, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newman A. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005; 111:3384–3390.
34. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999; 33:1111–1117.
35. Popele N, Grobbee D, Bots M et al. Association Between Arterial Stiffness and Atherosclerosis The Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;32:454-460
36. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999; 99: 2434–2439.

37. Choi CU, Park EB, Suh SY, Kim JW, Kim EJ, Rha SW, Seo HS, Oh DJ, Park CG. Impact of aortic stiffness on cardiovascular disease in patients with chest pain: assessment with direct intra-arterial measurement. *Am J Hypertens*. 2007; 20: 1163–1169.
38. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002; 106:2085–2090.
39. Laurent S, Cockcroft J, Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson and Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Euro Heart J*. 2006; 27:2588–2605.
40. Eniery C, Spratt M, Munnery M, Yarnell J, Lowe G, Rumley A, Gallacher J, Ben-Shlomo Y, Cockcroft J and Wilkinson I. An Analysis of Prospective Risk Factors for Aortic Stiffness in Men 20-Year Follow-Up From the Caerphilly Prospective Study. *Hypertension*. 2010; 56:36-43.
41. Dijk J, Algra A, Graaf Y, Grobbee D and Bots M. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study. *Eur Heart J*. 2005;26; 1213–12.
42. Mattace-Raso F, Cammen T, Hofman A et al. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2006; 113:657-663.
43. Stefan Störk, Annewieke W. van den Beld, Clemens von Schacky, Christiane E. Carotid Artery Plaque Burden, Stiffness, and Mortality Risk in Elderly Men. A Prospective, Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2004; 110:344-349.
44. Bramwell JC and Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proc R Soc Lond (Biol)*. 1922; 93:298 –306.
45. Saijo Y, Utsugi M, Yoshioka E, Fukui T, Sata F, Nakagawa N, Hasebe N, Yoshida T, Kishi R. Inflammation as a cardiovascular risk factor and pulse wave velocity as a marker of early-stage atherosclerosis in the Japanese population. *Environ Health Prev Med*. 2009; 14:159–164.
46. Okura T, Watanabe S, Kurata M, Manabe S, Koresawa M, Irita J, Enomoto D, Miyoshi K, Fukuoka T and Higaki J. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2007; 30:335–340.
47. Abhayaratna WP, Srikusalanukul W and Budge MM. Aortic stiffness for the detection of preclinical left ventricular diastolic dysfunction: pulse wave velocity versus pulse pressure. *J Hypertens*. 2008; 26:758–764.
48. Kang S, Fan H, Li J, Fan L, Miao A, Bao Y, Wu Z, Zhu Y, Zhang D and Liu Z. Relationship of arterial stiffness and early mild diastolic heart failure in general middle and aged population. *Euro Heart J*. First published online: August 26, 2010.
49. Shah P. Screening Asymptomatic Subjects for Subclinical Atherosclerosis. Can We, Does It Matter, and Should We? *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:98-105.
50. Wilkinson I, Eniery M and Cockcroft J. Arteriosclerosis and Atherosclerosis: Guilty by Association. *Hypertension*. 2009; 54:1213-1215.
51. Cecelja M and Chowienczyk P. Arterial Stiffening. Cause and Prevention. *Hypertension*. 2010; 56:29-30.
52. Hans-Peter Brunner-La Rocca. Towards applicability of measures of arterial stiffness in clinical routine. *Euro Heart J*. Editorial. First published online: July 2, 2010.
53. The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Euro Heart J*. First published online: June 7, 2010.
54. Cecelja M and Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension* 2009; 54:1328–1336.
55. Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A, O'Rourke MF, Wassertheurer S, Rosenkranz S and Eber B. Noninvasive determination of carotid–femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. *J Hypertens*. 2009; 27:1624–1630.
56. Bolster B, Atalar E, Hardy C, and McVeigh G. Accuracy of Arterial Pulse-Wave Velocity Measurement Using MR. Accuracy of Arterial Pulse-Wave Velocity Measurement Using MR. *J Magn Reson Imaging*. 1998; 8(4): 878–888.



57. Boese JM, Bock M, Schoenberg SO and Schad L. Estimation of aortic compliance using magnetic resonance pulse wave velocity measurement. *Phys. Med. Biol.* 2000; 45:1703–1713.
58. Bradlow W, Gatehouse P, Huges R, et al. Assessing Normal Pulse Wave Velocity in the Proximal Pulmonary Arteries Using Transit Time: A Feasibility, Repeatability, and Observer Reproducibility Study by Cardiovascular Magnetic Resonance. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2007; 25:974–981.
59. Peng H, Chung H, Yu H and Tseng W. Estimation of Pulse Wave Velocity in Main Pulmonary Artery With Phase Contrast MRI: Preliminary Investigation. *J Magn Reson Imaging.* 2006; 24:1303–1310.
60. Grotenhuis H, Westenberg J, Steendijk p, Geest R, Ottenkamp J, Bax J, Jukema W and Roos A. Validation and Reproducibility of Aortic Pulse Wave Velocity as Assessed With Velocity-Encoded MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2009; 30:521–526.
61. Meer R, Diamant M, Westenberg J, Doornbos J, Bax J, Roos A and Hildo L. Magnetic Resonance Assessment of Aortic Pulse Wave Velocity, Aortic Distensibility, and Cardiac Function in Uncomplicated Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2007; 9(4):645-651.
62. Lee J, Shirodaria C, Jackson C, Robson M, Antoniadou C, Francis J, Wiesmann F, Channon K, Neubauer S and Choudhury R. Multi-modal magnetic resonance imaging quantifies atherosclerosis and vascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res.* 2007; 4:44-48.
63. Brandts A, Elderen S, Westenberg J, Grond J, Buchem M, Huisman M, Kroft L, Tamsma J and Roos A. Association of Aortic Arch Pulse Wave Velocity with Left Ventricular Mass and Lacunar Brain Infarcts in Hypertensive Patients: Assessment with MR Imaging. *Radiology.* 2009; 253(3):681-688.
64. Joly L, Perret-Guillaume C, Kearney-Schwartz A, Salvi P, Mandry D, Marie P, Karcher G, Rossignol P, Zannad F and Benetos A. Pulse Wave Velocity Assessment by External Noninvasive Devices and Phase-Contrast Magnetic Resonance Imaging in the Obese. *Hypertension.* 2009; 54:421-426.
65. Roes SD, Alizadeh Dehnavi R, Westenberg JJ, Lamb HJ, Mertens BJ, Tamsma JT and Roos A. Assessment of Aortic Pulse Wave Velocity and Cardiac Diastolic Function in Subjects With and Without the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care.* 2008; 31:1442–1444.
66. Wiesmann F, Petersen SE, Leeson PM, Francis JM, Robson MD, Wang Q, Choudhury R, Channon KM and Neubauer S. Global Impairment of Brachial, Carotid and Aortic Vascular Function in Young Smokers. *J Am Col. Cardiol.* 2004; 44:2056-2064.
67. Dijk J, Graaf Y, Grobbee D and Bots M. Carotid Stiffness Indicates Risk of Ischemic Stroke and TIA in Patients With Internal Carotid Artery Stenosis. The SMART Study. *Stroke.* 2004; 35:2258-2262.
68. Fazekas F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgenol.* 1987; 149(2):351–356.
69. American Diabetes Association. Executive summary: Standard of Medical care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33(Suppl 1):s4-s10.
70. Rubio M, Salas-Salvadó J, Barbany M et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp de Obesidad.* 2007.
71. Reusz G, Csepregal O, Temmar M, Kis E, Cherif AB, Thaleb A, Fekete A, Szabo A, Benetos A and Salvi P. Reference Values of Pulse Wave Velocity in Healthy Children and Teenagers. *Hypertension.* 2009; 54:421-426.
72. Van Bortel L, Duprez D, Starmans-Kool M, Safar M, Giannattasio C, Cockcroft J, Kaiser D and Thuillez C. Clinical Applications of Arterial Stiffness, Task Force III: Recommendations for User Procedures. *Am J Heart.* 2002; 15:445–452.
73. Simonson E and Nakagawa K. Effect of Age on Pulse Wave Velocity and "Aortic Ejection Time" in Healthy Men and in Men with Coronary Artery Disease. *Circulation.* 1960; 22; 126-129.
74. Hallock P. Arterial elasticity in man in relation to age as evaluated by the pulse wave velocity method. *Arch. Int. Med.* 1934; 54:770.
75. Krafft J. Changes in elasticity of aorta with age. *Arch. Path.* 1940; 29:303.
76. Haynes F, Ellis L and Weiss S. Pulse wave velocity and arterial elasticity in arterial hypertension, arteriosclerosis, and related conditions. *Am. Heart J.* 1936; 11:385.

77. Scuteri A, Najjar S, Orru M, Usala G, Piras MG, Ferrucci L, Cao A, Schlessinger D, Uda M and Lakatta E. The central arterial burden of the metabolic syndrome is similar in men and women: the SardiNIA Study. *Eur Heart J*. 2010; 31:602–613.
78. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK and Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:403–414.
79. Koskinen J, Kähönen M, Viikari J et al. Conventional Cardiovascular Risk Factors and Metabolic Syndrome in Predicting Carotid Intima-Media Thickness Progression in Young Adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2009; 120:229-236.
80. Wendy S. Tzou, Pamela S. Douglas, Sathanur R. Srinivasan, M. Gene Bond, Rong Tang, Wei Chen, Gerald S. Berenson, and James H. Stein. Increased Subclinical Atherosclerosis in Young Adults With Metabolic Syndrome The Bogalusa Heart Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005; 46; 457-463.
81. Scuteri A, Najjar S, Orru M, Usala G, Piras MG, Ferrucci L, Cao A, Schlessinger D, Uda M and Lakatta E. The central arterial burden of the metabolic syndrome is similar in men and women: the SardiNIA Study. *Eur Heart J*. 2010; 31:602–613.
82. Safar M, Thomas F, Blacher J, Nzietchueng R, Bureau J, Pannier B and Benetos A. Metabolic Syndrome and Age-Related Progression of Aortic Stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:72–75.
83. Jatoi N, Jerrard-Dunne P, Feely J and Mahmud A. Impact of Smoking and Smoking Cessation on Arterial Stiffness and Aortic Wave Reflection in Hypertension. *Hypertension*. 2007; 49:981-985.
84. Vlachopoulos C, Kosmopoulou F, Panagiotakos D, Ioakeimidis N, Alexopoulos N, Pitsavos C and Stefanadis C. Smoking and Caffeine Have a Synergistic Detrimental Effect on Aortic Stiffness and Wave Reflections. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44:1911-1917.
85. Cameron J, Bulpitt C, Pinto E and Rajkumar C. The Aging of Elastic and Muscular Arteries A comparison of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2003. 26:2133–2138.
86. Taniwaki H, Kawagishi T, Emoto M et al. Correlation Between the Intima-Media Thickness of the Carotid Artery and Aortic Pulse-Wave Velocity in Patients With Type 2 Diabetes. Vessel wall properties in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22:1851–1857.
87. Barinas-Mitchell E, Kuller L, Sutton-Tyrrel K et al. Effect of Weight Loss and Nutritional Intervention on Arterial Stiffness in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29:2218–2222.
88. Emura S, Takashima T and Ohmori T. Risk Factors of Atherosclerosis and Aortic Pulse Wave Velocity. *Angiology*. 2000; 51:53.
89. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano A, Gautier I, Laloux B and Boutouyrie P. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Fatal Stroke in Essential Hypertension. *Stroke*. 2003; 34:1203-1206.
90. Henskens L, Kroon A, Oostenbrugge R, Gronenschild E, Fuss-Lejeune M, Hofman P, Lodder J and Leeuw P. Increased Aortic Pulse Wave Velocity Is Associated With Silent Cerebral Small-Vessel Disease in Hypertensive. *Hypertension*. 2008; 52:1120-1126.
91. Dijk J, Graaf Y, Grobbee D and Banga J. Increased Arterial Stiffness Is Independently Related to Cerebrovascular Disease and Aneurysms of the Abdominal Aorta. The Second Manifestations of Arterial Disease (SMART) Study. *Stroke*. 2004;35;1642-1646
92. Paini A, Boutouyrie P, Calvet D, Tropeano A, Laloux B and Laurent S. Carotid and Aortic Stiffness. Determinants of Discrepancies. *Hypertension*. 2006; 47:371-376.
93. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, Lecompte T, Lacolley P, Benetos A and Zannad F. Vascular Structure and Function Is Correlated to Cognitive Performance and White Matter Hyperintensities in Older Hypertensive Patients With Subjective Memory Complaints. *Stroke*. 2009; 40:1229-1236.
94. Hanon O, Haulon S, Lenoir H, Seux ML, Rigaud AS, Safar M, Girerd X and Forette F. Relationship Between Arterial Stiffness and Cognitive Function in Elderly Subjects With Complaints of Memory Loss. *Stroke*. 2005; 36:2193-2197.
95. Elias M, Robbins M, Budge M, Abhayaratna W, Dore G and Elias P. Arterial Pulse Wave Velocity and Cognition With Advancing Age. *Hypertension*. 2009; 53:668-673.



96. Poels M, Oijen M, Mattace-Raso F, Hofman A, Koudstaal P, Witteman J and Breteler M. Arterial Stiffness, Cognitive Decline, and Risk of Dementia: The Rotterdam Study. *Stroke*. 2007; 38:888-892.
97. Sawabe M, Takahashi R, Matsushita S, Ozawa T, Arai T, Hamamatsu A, Nakahara K, Chida K, Yamanouchi H, Murayama S and Tanaka N. Aortic pulse wave velocity and the degree of atherosclerosis in the elderly: a pathological study based on 304 autopsy cases. *Atherosclerosis*. 2005; 179:345-351.
98. McLeod AL, Uren NG, Wilkinson IB, Webb DJ, Maxwell S, Northridge DB and Newby DE. Non-invasive measures of pulse wave velocity correlate with coronary arterial plaque load in humans. *J Hypertens*. 2004; 22: 363-368.
99. Blasco G, Puig J, Sánchez J and Pedraza S. Carotid Arteries Contrast-enhanced Magnetic Resonance Angiography Using Blood Pool Agent: Practical Guidelines for Optimizing Scanning Parameters. *94<sup>th</sup> Congress of Radiological Society of North America RSNA*. Chicago, Illinois (USA). 2008.
100. Cai JM, Hatsukami T, Ferguson M, Small R, Polissar R and Yuan C. Classification of Human Carotid Atherosclerotic Lesions With In Vivo Multicontrast Magnetic Resonance Imaging. *Circulation*. 2002; 106:1368-1373.
101. Touze E, Toussaint JF, Coste J, Schmitt E, Bonneville F, Vandermarcq P, Gaurvrit JP, Douvrin F, Meder JF, Mas JL, and Oppenheim C. Reproducibility of High-Resolution MRI for the Identification and the Quantification of Carotid Atherosclerotic Plaque Components Consequences for Prognosis Studies and Therapeutic Trials. *Stroke*. 2007; 38:1812-1819.
102. Saam T, Hatsukami T, Takaya N, Chu B, Underhill H, Kerwin W, Cai J, Ferguson M and Yuan C. The Vulnerable, or High-Risk, Atherosclerotic Plaque: Noninvasive MR Imaging for Characterization and Assessment. *Radiology*. 2007; 244:64-77.
103. Kerwin W, O'Brien, Ferguson M, Polissar M, Hatsukami T and Yuan C. Inflammation in Carotid Atherosclerotic Plaque: A Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Study. *Radiology*. 2006; 241:459-468.
104. Raman S, Winner M, Tran T, Velayutham M, Simonetti O, Baker P, Olesik J, McCarthy B, Ferketich A and Zweier J. In Vivo MRI Atherosclerotic Plaque Characterization Using Magnetic Susceptibility Distinguishes Symptom-Producing Plaques. *J Am Coll Cardiol Imaging*. 2008; 1(1): 49-57.
105. Sui B, Gao P, Lin Y, Gao B, Liu L and An J. Assessment of Wall Shear Stress in the Common Carotid Artery of Healthy Subjects Using 3.0-Tesla Magnetic Resonance. *Acta Radiologica*. 2008; 49(4):442-449.
106. Sui B, Gao P, Lin Y, Gao B, Liu L and An J. Blood Flow Pattern and Wall Shear Stress in the Internal Carotid Arteries of Healthy Subjects. *Acta Radiologica*. 2008 49(7):806-814.
107. Mark D, Shaw L, Lauer M, O'Malley P, and Heidenreich P. Task Force #5—Is Atherosclerosis Imaging Cost Effective? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(11):984-89.
108. Aatola H, Hutri-Kähönen N, Juonala M, Viikari J, Hulkkonen J, Laitinen T, Taittonen L, Lehtimäki L, Raitakari O and Mika Köhönen M. Lifetime Risk Factors and Arterial Pulse Wave Velocity in Adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Hypertension*. 2010; 55:806-811.
109. Donald A, Charakida M, Falaschetti E, Lawlor D, Halcox J, Golding J, Hingorani A, Smith G and Deanfield J. Determinants of vascular phenotype in a large childhood population: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Euro Heart J*. 2010; 31:1502-1510.
110. Juonala M, Viikari J, Köhönen M, Taittonen L, Laitinen T, Hutri-Kähönen N, Lehtimäki T, Jula A, Pietikäinen M, Jokinen R, Telama R, Räsänen L, Mikkilä V, Helenius H, Kivimäki M and Raitakari O. Life-time risk factors and progression of carotid atherosclerosis in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Euro Heart J*. 2010; 31:1502-1510.
111. Dawson J, Sonka M, Blecha MB, Lin W and Davis P. Risk Factors Associated With Aortic and Carotid Intima-Media Thickness in Adolescents and Young Adults The Muscatine Offspring Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:2273-9.