

Prevalencia de alteraciones estructurales y funcionales arteriales en niños y adolescentes uruguayos asintomáticos. Detección precoz niño-específico de daño aterosclerótico y riesgo cardiovascular relativo

Br. Santiago Curcio¹, Dra. Yanina Zócalo¹ PhD, Br. Victoria García¹,
Dres. Ignacio Farro¹, Maite Arana², Victoria Mattos², Pedro Chiesa³,
Gustavo Giachetto², Daniel Bia¹ PhD

Resumen

Introducción: Los estudios arteriales no-invasivos se emplean en adultos para valoración de daño de órgano blanco, re-clasificación de riesgo cardiovascular y/o detección temprana de alteraciones en estructura y función arterial. Recientemente, se recomendó su empleo en niños, dado que permitirían detectar aquellos con mayor susceptibilidad a daño aterosclerótico y realizar intervenciones específicas tempranas que permitirían reducir el daño arterial, y por tanto el riesgo cardiovascular en la vida adulta. En Uruguay, en 2014 se inició la implementación de un servicio de evaluación arterial no-invasiva, gratuito. En este se aplican integradamente diversos estudios como evaluación de la rigidez arterial regional y local, espesor parietal, reactividad vascular, presión aórtica central, análisis de parámetros de reflexión de ondas de pulso, viabilidad sub-endocárdica, que permiten valorar el estado estructural y funcional arterial.

Objetivo: determinar la prevalencia de alteraciones arteriales en niños y adolescentes asintomáticos evaluados en el nuevo servicio, empleando para ello criterios diagnósticos recientemente propuestos por la Asociación Americana del Corazón (AHA).

Métodos: se incluyeron 365 niños/adolescentes (3-17 años, mediana 12 años) sin enfermedad conocida, en los que se valoraron factores de riesgo cardiovascular y se realizó estudio arterial integral. Se analizó: espesor íntima-media carotídeo (CIMT; Ultrasonografía/software específico), rigidez aórtica (velocidad de onda de pulso carotídeo-femoral, VOP; Tonometría de aplanamiento) y reactividad vascular (RV; vasodilatación mediada por flujo). Se consideró alterado: 1) CIMT o VOP \geq percentil 95 (p95; para edad y sexo, propuesto por AHA), 2) RV $< 5\%$. Se cuantificó prevalencia de alteraciones, y relación con sexo y edad (mayores vs. menores de 12 años).

Resultados: la prevalencia de alteración estructural (CIMT $\approx 35\%$) y funcional (RV $\approx 25\%$) fue elevada, así como la de factores de riesgo cardiovascular. La prevalencia se elevó con la edad. No existió diferencia en prevalencia asociadas al sexo.

Conclusión: en los niños/adolescentes evaluados existió elevada prevalencia de niveles de CIMT, VOP y RV, por fuera de niveles de normalidad propuestos por la AHA. Dicha prevalencia, podría estar influenciada por la alta exposición a factores de riesgo. El aumento edad-relacionado en prevalencia de VOP elevada, podría asociarse a mayor tiempo de exposición a factores de riesgo al aumentar la edad (daño acumulado). La prevalencia encontrada podría estar influenciada por inadecuación de los valores de corte propuestos por la AHA para aplicarse en nuestra población. Esto refuerza la necesidad de contar con niveles de referencia/corte nacionales.

Palabras clave: ATEROSCLEROSIS
DIAGNÓSTICO PRECOZ
FACTORES DE RIESGO
PREVALENCIA
NIÑO
ADOLESCENTE

1. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial (CUIiDARTE). Universidad de la República, UdelaR.

2. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. UdelaR.

3. Servicio de Cardiología Pediátrica. Centro Hospitalario Pereira Rossel. ASSE.

Tema libre destacado en el 30 Congreso Uruguayo de Cardiología, 2014.

Correspondencia: Dr. Daniel Bia. Av. Gral Flores 2125. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina. Montevideo, 11800. Uruguay. Correo electrónico: dbia@fmed.edu.uy

Recibido febrero 26, 2015; aceptado marzo 30, 2015.

Prevalence of structural and functional arterial abnormalities in asymptomatic Uruguayan children and adolescents. Child-specific early detection of atherosclerotic cardiovascular damage and relative risk

Summary

Introduction: non-invasive vascular studies are used in adults for assessment of target organ damage (TOD), cardiovascular risk re-classification and early detection of impairment in both arterial structure and function. Recently, it has been recommended to apply these studies in pediatric population, in order to detect those children with greater risk of developing atherosclerotic arterial disease and design early specific interventions that would allow to reduce arterial damage, and thus cardiovascular risk during adulthood. In 2014, an open access/free center (service) for children arterial evaluation was created in Uruguay. In this center, several studies are applied as an integrated approach to assess arterial structure and function parameters such as: local and regional arterial stiffness, arterial wall thickness, vascular reactivity, central aortic pressure, pulse-wave reflection analysis and sub-endocardial viability ratio. The aim of this study was to determine the prevalence of arterial alterations in children and adolescents evaluated in the new center, using reference values recently proposed by the American Heart Association (AHA).

Methods: 365 children/adolescents without known disease were included (3-17 years old, median 12 years). Cardiovascular risk-factor exposure was assessed and integrated arterial evaluation was applied. Carotid Intima-Media Thickness (CIMT; Ultrasonography/specific border detection software), aortic stiffness (Carotid-femoral Pulse Wave Velocity, PWV; applanation tonometry) and vascular reactivity (VR; flow-mediated dilation) were analyzed. Arterial impairment was considered when: 1) CIMT or PWV = 95th percentile (for age and sex, reference values from AHA), 2) VR < 5%. Vascular impairment prevalence was quantified, and its relationship with age (<12 y.o vs. >12 y.o) and sex.

Results: the prevalence of structural (CIMT ≈ 35%) and functional (VR ≈ 25%) vascular impairment was high, and so was cardiovascular risk-factor exposure. Prevalence increased with age. No sex-related differences were found.

Conclusion: the children/adolescents evaluated showed high prevalence of CIMT, PWV and VR levels outside the reference ranges from the AHA. This prevalence could be partly explained by the high cardiovascular risk-factor exposure. The age-related increase in PWV high levels could be associated with a longer time of risk-factor exposure (accumulated damage). The prevalence found could also be explained by mismatch of the AHA reference values with Uruguayan population, thus enhancing the needs for national reference/normative values.

Key words: ATHEROSCLEROSIS
EARLY DIAGNOSIS
RISK FACTORS
PREVALENCE
CHILD
ADOLESCENT

Introducción

Diversos estudios arteriales no invasivos se emplean como herramientas para de manera individual valorar el daño de órgano blanco, reclasificar el riesgo cardiovascular y/o detectar tempranamente alteraciones arteriales⁽¹⁻³⁾. Estos estudios permiten detectar alteraciones arteriales en etapas asintomáticas, brindando la posibilidad de iniciar prevención secundaria en personas en las que se desconocía su compromiso arterial. Dado que la enfermedad aterosclerótica (EA) se presenta de manera heterogénea, que difiere entre pacientes y territorios afectados, evaluar en un mismo paciente (a) diversos segmentos arteriales y (b) parámetros complementarios de estructura y función arterial (por ejemplo, rigidez arterial regional y local, espesores parietales, reactividad vascular, presión aórtica central, ni-

vel de reflexión de ondas, viabilidad subendocárdica, gasto cardíaco, resistencias vasculares periféricas, etcétera), permiten incrementar significativamente la capacidad diagnóstica⁽⁴⁻⁹⁾.

A pesar de que es ampliamente conocido que la EA comienza temprano en la infancia⁽¹⁰⁾, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en niños es elevada, y el tiempo de exposición a ellos se asocia a cambios estructurales y funcionales arteriales precoces, los estudios arteriales mencionados han quedado relegados a la población adulta. Sin embargo, recientemente la evaluación arterial se ha comenzado a incluir en guías de prevención cardiovascular de niños y adolescentes⁽¹¹⁻¹³⁾ con el objetivo de: (1) detectar tempranamente alteraciones arteriales y valorar su extensión, principalmente en niños expuestos a FRCV (por ejemplo, bajo pe-

so al nacer, sobrepeso/obesidad, dislipemias, hipertensión arterial) y/o (2) evaluar el efecto de intervenciones terapéuticas (no farmacológicas o farmacológicas) en el sistema arterial. Adicionalmente han comenzado a realizarse trabajos destinados a generar valores de referencia/normalidad en población pediátrica para los múltiples parámetros de estructura y función arterial que surgen de los estudios arteriales^(12,13), así como destinados a determinar la asociación entre alteraciones y la presencia de FRCV⁽¹⁴⁾.

Con el objetivo de promover el acceso a la población de niños y adolescentes uruguayos a estudios de evaluación arterial, y basados en los antecedentes de haber creado un centro de estudios arteriales para adultos (CUIiDARTE-Adultos), profesionales y académicos especialistas en cardiología, fisiología, medicina, neumocardiología y pediatría hemos comenzado a implementar un servicio (centro) de evaluación arterial no invasivo destinado a menores de 18 años que se brinda en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR, CUIiDARTE-Pediátrico). Allí se realizan estudios que ordenados en una secuencia validada se complementan en la búsqueda de caracterizar integralmente el estado del sistema arterial del niño y del adolescente^(6,7).

Es en este contexto que el objetivo del presente trabajo fue determinar la prevalencia de alteraciones arteriales en los primeros 365 niños uruguayos asintomáticos evaluados en el nuevo servicio, empleando los criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Americana del Corazón (AHA).

Método

Población en estudio

Se estudiaron 365 niños y adolescentes (200 varones) con edades comprendidas entre los 3 y los 17 años (mediana: 12 años). Los niños incluidos en el trabajo fueron enviados por parte de sus médicos de referencia para valoración arterial de control, en ocasiones por presentar uno o más factores de riesgo cardiovascular. Se excluyeron aquellos que presentaban: patología cardiovascular congénita y/o adquirida, vasculopatías, enfermedad renal crónica, enfermedades neurológicas, enfermedades genéticas, patología oncológica, inmunodeficiencias primarias y/o secundarias, y enfermedades infecto-contagiosas. La realización de los estudios fue aprobada por el Comité de Ética del CHPR. Todos los estudios fueron realizados luego de la obtención del consentimiento informado y escrito por parte de los padres o tutores.

Entrevista clínica

Previo a la realización de cada estudio se llevó a cabo una entrevista clínica con el fin de determinar la presencia de FRCV y recabar datos antropométricos: peso, talla, índice de masa corporal (IMC). Para definir sobrepeso y obesidad se utilizaron tablas elaboradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se consideró sobrepeso cuando el IMC es superior al percentil 85 e inferior al percentil 97 para la edad y el sexo; y obesidad IMC mayor o igual al percentil 97 para edad y sexo. Los grupos definidos coinciden con valores de índice Z para IMC (zIMC; valores normalizados) entre +1 y +2 para sobrepeso, y superiores a +2 para obesidad. El valor zIMC es obtenido como: $IMC \text{ calculado} - \text{percentil } 50$ (para edad y sexo)/desvío estándar. Fueron clasificados como sedentarios aquellos niños que realizaban un nivel de actividad física inferior a una carga de intensidad moderada⁽¹⁵⁾. Se consideraron dislipémicos aquellos niños o adolescentes que tenían el diagnóstico previamente realizado por sus profesionales tratantes.

Estudios arteriales

Previo a la realización de los estudios, los niños y adolescentes guardaron reposo en posición supina por al menos 10 minutos, en un ambiente tranquilo y con una temperatura ambiente controlada (21 °C a 23 °C). Durante la evaluación se midió presión arterial (PA) y frecuencia cardíaca (FC) a intervalos próximos a los 5 minutos mediante la utilización de un sistema oscilométrico (Omron HEM-433INT; Omron Healthcare Inc., Illinois, USA). La PA media (PAM) fue calculada como la PA diastólica (PAD) más un tercio de la presión de pulso (PP = PAS - PAD). Si bien el estudio consistió en la medición de múltiples parámetros de estructura y función arterial, en este trabajo se incluyeron las mediciones de espesor íntima-media carotídeo, velocidad de onda del pulso carótido-femoral y reactividad vascular.

Espesor íntima-media carotídeo

La evaluación ecográfica de arterias carótidas fue realizada mediante ultrasonido de alta resolución en modo B (SonoSite, MicroMaxx, SonoSite Inc., 21919 30th Drive SE, Bothell, WA 98021, USA; sonda L38e), utilizando un transductor lineal de 7-12MHz. Para ello, en primer lugar se visualizaron las arterias vertebrales y carótidas comunes, internas y externas, en ambos hemisferios en cortes transversales y longitudinales como método de screening para placas de ateroma. A continuación se obtuvieron secuencias de imágenes ecográficas (videos de 15 a 30 segundos de duración) de la por-

ción distal de ambas arterias carótidas comunes, que fueron almacenadas para ser posteriormente analizadas con un software de procesamiento específico. Siguiendo consensos internacionales⁽¹⁶⁾, se eligió una región de interés ubicada en el centímetro arterial final antes del inicio del bulbo carotídeo, y mediante detección automática de bordes por cambios de impedancia acústica (Z) se cuantificó espesor íntima-media carotídeo (CIMT) en el momento del ciclo cardíaco correspondiente al diámetro arterial diastólico mínimo. El CIMT cuantificado para la arteria carótida común de cada hemicuerpo fue el CIMT medio de la región estudiada y resultante del promedio de varios latidos. Los valores de corte utilizados para determinar niveles elevados de CIMT (superiores al percentil 95 para edad y sexo) fueron los propuestos por la AHA⁽¹²⁾.

Rigidez aórtica

La rigidez aórtica fue estimada mediante el cálculo de la velocidad de la onda de pulso carotídeo-femoral (VOP). Para ello se utilizó el método transcutáneo de medición “pie a pie” de la onda de pulso⁽⁴⁾. Este consiste en la obtención secuencial de la onda de pulso carotídeo y femoral (tonometría de aplanamiento; SphygmoCor, Atcor Medical, Australia), cuantificando el retardo temporal (Δt) entre los pies de las ondas y la distancia entre los sitios de registro (Δx). Los pies de onda fueron determinados utilizando el algoritmo de intersección de tangentes y el Δx fue calculado utilizando la llamada “distancia sustraída”⁽⁴⁾. Esta se obtiene de restar la distancia entre el hueco supraesternal (HSE) y el sitio de registro en la carótida, a la distancia entre el HSE y el sitio de registro femoral. La VOP se calcula entonces como $\Delta x/\Delta t$ considerando el promedio de al menos tres registros. Cada registro fue considerado como válido si fue calculado para al menos diez latidos y si la desviación estándar fue menor a 10% del valor medio obtenido⁽⁴⁾. La VOP se consideró elevada cuando sus valores fueron superiores al percentil 95 según edad y sexo, utilizando los valores de referencia propuestos por la AHA⁽¹³⁾.

Reactividad vascular

Se estudió la reactividad vascular (RV) mediante test de vasodilatación mediada por flujo (VMF)⁽⁵⁾. Con el niño/adolescente en posición supina se colocó el miembro superior izquierdo en un soporte estereotáxico que cuenta con un sistema de sujeción que permite colocar (y fijar) el transductor ecográfico de 7-12MHz. A su vez, se coloca un manguito (brazalete) de esfigmomanómetro (tamaño pediátrico) a nivel del antebrazo. Este estudio consiste en la visualización de la arteria humeral en un corte longitudi-

nal a partir del empleo de ultrasonido en modo B, y de la determinación de velocidades sanguíneas humerales mediante empleo de la modalidad Doppler (dúplex). Para ello, se obtiene al menos una secuencia de imágenes (videos de al menos 30 segundos de duración) en condición basal, a la vez que registros de velocidad sanguínea, y a continuación (sin dejar de grabar) se insufla el manguito ocluidor hasta al menos 50 mmHg por encima de la PAS humeral, de manera de generar isquemia transitoria en el sector distal al mismo (tercio distal de antebrazo y mano) durante 5 minutos. Finalmente, continuando con la adquisición de datos se procede a liberar la oclusión (dando lugar al fenómeno conocido como hiperemia reactiva), adquiriendo datos por al menos tres minutos posliberación. A partir de los datos (videos) adquiridos, y empleando un software específico, se obtienen las variaciones instantáneas de diámetro arterial (variaciones latido-a-latido) y velocidad sanguínea. Posteriormente, la máxima dilatación generada por el estímulo hiperémico alcanzado se cuantifica en términos absolutos y relativos (%; máxima dilatación diastólica alcanzada respecto del diámetro diastólico basal)⁽⁵⁾. La RV se consideró disminuida si existió constricción o dilatación mediada por flujo inferior a 5%.

Análisis de datos y procesamiento estadístico

Los datos fueron expresados como media (M) \pm desvío estándar (DE) o como porcentaje respecto de la población total o grupo etario específico. En Resultados se describen las variables halladas en la población total y se comparan dos grupos: menores de 12 años y mayores de 12 años.

La comparación entre grupos fue realizada utilizando prueba t de Student y test de chi cuadrado para la comparación de proporciones. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado indicador de diferencias estadísticamente significativas.

Resultados

La tabla 1 muestra las características antropométricas y hemodinámicas de la población estudiada, así como la prevalencia de FRCV clásicos. La proporción de niñas en la población general (45%) y en ambos grupos etarios (42% y 48%) fue similar. La población mostró elevada prevalencia de FRCV (sobrepeso/obesidad $\sim 45\%$; sedentarismo $\sim 55\%$; cifras hipertensivas durante el estudio $\sim 23\%$). Como era de esperar, existió un aumento edad-relacionado en peso corporal ($p < 0,01$), altura ($p < 0,01$) y PA ($p < 0,01$), así como una disminución en la frecuencia cardíaca ($p < 0,01$). Con excepción de la obesidad, no existieron diferencias significativas en

Tabla 1. Antropometría, parámetros hemodinámicos y FR

	Total	<12 años	>12 años	p
n (sexo femenino)	365 (165)	176 (74)	189 (91)	
Edad (años)	11,4±3,1	8,7±2,0	14,0±1,4	<0,01
Peso (kg)	45,9±18,3	35,0±13,2	57,1±15,8	<0,01
Altura (m)	1,46±0,18	1,32±0,12	1,61±0,10	<0,01
IMC (kg/m ²)	20,7±4,9	19,5±4,6	21,9±4,9	<0,01
PA sistólica (mmHg)	109±10	106±8	114±11	<0,01
PA diastólica (mmHg)	60±8	59±7	61±8	0,04
Frecuencia cardíaca (cpm)	81±15	84±15	77±13	<0,01
Sobrepeso (%)	19 (15-23)	19 (13-25)	19 (13-25)	0,99
Obesidad (%)	26 (21-31)	34 (27-41)	17 (11-23)	<0,01
Cifras hipertensivas (%)	23 (18-28)	22 (16-29)	24 (16-32)	0,76
Dislipemia (%)	9 (6-13)	10 (5-15)	8 (3-13)	0,68
Sedentarismo (%)	55 (49-60)	58 (50-65)	50 (41-59)	0,20

Valores expresados como valor medio ± desvío estándar o como valor de prevalencia (intervalo de confianza 95%). Un valor de p<0,05 indica diferencia estadísticamente significativa entre <12 años y >12 años.
FR: frecuencia relativa; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial.

la prevalencia de FRCV clásicos en los dos grupos etarios evaluados.

En la tabla 2 se presentan los parámetros de estructura y función arterial para el total de niños y adolescentes, y para los dos grupos etarios. No se encontraron placas de ateroma carotídeas en la población estudiada. Como era de esperar, a mayor edad se encontraron niveles significativamente mayores de espesores parietales (CIMT) y rigidez aórtica (VOP), y menores niveles de reactividad vascular, si bien este último quedó en el umbral de la significancia estadística.

La tabla 3 presenta los niveles de prevalencia de valores elevados (para CIMT y VOP) o reducidos (para reactividad vascular) de los parámetros de estructura y función arterial. Nótese que la población estudiada presentó elevada prevalencia (~35%) de niveles de CIMT por encima del punto de corte (p95) propuesto por la AHA, y que la proporción de valores elevados fue mayor en el grupo de mayor edad (~29% vs 42%). Similar hallazgo se encontró para la reactividad vascular, si bien la variabilidad intragrupo entre el grupo de menor y mayor edad (~16 vs 31%) no permitió alcanzar la significancia estadística. Finalmente, nótese cómo la prevalencia de niveles de VOP por encima del punto de corte propuesto por la AHA (p95), si bien no se encontró particularmente elevada, mostró aumento significativo con la edad (~2 vs ~11%).

Discusión

Análisis de resultados

El presente trabajo tuvo como objetivo determinar la prevalencia de alteraciones arteriales en los primeros 365 niños uruguayos asintomáticos evaluados en el nuevo servicio, empleando para ello criterios diagnósticos propuestos recientemente por la AHA. Del análisis de los resultados interesa destacar dos aspectos principales.

Primero, empleando los niveles de corte propuestos por la AHA, se determinó una elevada prevalencia de alteraciones en estructura y función arterial evaluados mediante tres de los principales parámetros empleados en valoración arterial: CIMT, VOP y RV. Al respecto, un ~35% y ~22% de los niños y adolescentes evaluados presentaron niveles de CIMT y RV por encima y debajo de los niveles de corte propuestos (tabla 2).

Esta elevada prevalencia, que determina que ~1/3 de los niños/adolescentes estudiados presenten CIMT elevado y ~1/5 niveles reducidos de RV, podría al menos deberse a dos causas. Como primer aspecto, la elevada prevalencia podría relacionarse con la elevada exposición a FRCV que mostró tener la población estudiada, con especial énfasis en los niveles de obesidad. Cabe resaltar que la obesidad infantil se asocia estrechamente con cambios arteriales precoces⁽¹⁴⁾. Al respecto, de la población estudiada ~1/5 presentó sobrepeso, ~1/4 presentó obe-

Tabla 2. Parámetros de estructura y función arterial

	Total	<12 años	>12 años	p
CIMT izquierdo (mm)	0,446±0,06	0,441±0,05	0,452±0,07	0,047
CIMT derecho (mm)	0,451±0,05	0,438±0,05	0,466±0,05	<0,01
Reactividad vascular (%)	9,2±5,2	9,9±5,8	8,5±4,1	0,09
VOPcf (m/s)	4,4±0,08	4,1±0,6	4,7±0,9	<0,01

Valores expresados como valor medio ± desvío estándar o como valor de prevalencia (intervalo de confianza 95%). Un valor de p<0,05 indica diferencia estadísticamente significativa entre <12 años y >12 años.
CIMT: espesor íntima-media carotídeo; VOP: velocidad de la onda de pulso carótido-femoral

Tabla 3. Prevalencia de alteraciones en estructura y función arterial

	Total	<12 años	>12 años	p
Ambos CIMT >p95 (%)	35 (30-41)	29 (22-37)	42 (34-50)	0,02
Reactividad vascular <5% (%)	22 (13-31)	16 (5-26)	31 (16-46)	0,10
VOPcf >p75 (%)	14 (10-17)	11 (6-15)	18 (11-24)	0,09
VOPcf >p90 (%)	6 (3-9)	2 (0-4)	13 (7-18)	<0,01
VOPcf >p95 (%)	5 (3-8)	2 (0-4)	11 (5-16)	<0,01

Valores expresados como valor medio ± desvío estándar o como valor de prevalencia (intervalo de confianza 95%). Un valor de p<0,05 indica diferencia estadísticamente significativa entre <12 años y >12 años.
CIMT: espesor íntima-media carotídeo; VOP: velocidad de la onda de pulso carótido-femoral

sidad, ~1/4 presentó cifras elevadas de PA durante el estudio y ~1/2 presentó niveles de actividad física compatibles con la definición de sedentarismo. Consecuentemente, al tratarse de una población con elevada exposición a FRCV, era esperable encontrar que su sistema arterial presentase alteraciones detectables de manera no invasiva.

Lejos de sorprender los elevados niveles de prevalencia de alteraciones arteriales encontradas, la importante exposición a FRCV existente en los niños/adolescentes estudiados y la existencia de una clara asociación entre FRCV y alteraciones arteriales en niños determinaba que en los mismos, utilizando la tecnología apropiada, fuese esperable detectar compromiso temprano del sistema arterial. Al respecto cabe señalar que los niños obesos han mostrado tener (1) mayor CIMT en adolescencia y vida adulta^(17,18), (2) mayor rigidez arterial^(19,20), y (3) menor reactividad vascular^(14,20). Específicamente, mayor IMC en la niñez se asocia a mayor riesgo de EA coronaria en la vida adulta⁽²¹⁻²³⁾. Asimismo, se demostró asociación entre la resistencia a la insulina y la EA carotídea prematura en niños obesos⁽²⁴⁾. Las alteraciones en la producción y respuesta a la insulina pueden resultar en otras alteraciones vasculares, como la disfunción endotelial^(25,26). Por otra parte, al igual que en los adultos, existe asociación entre nivel de PA en niños y el daño de órgano blanco (ventricular y vascular)^(27,28).

Así, niveles elevados de PA en niños/adolescentes se asocian a elevado CIMT y RA^(27,28). Adicionalmente, se ha demostrado asociación positiva entre sedentarismo infantil (medido como horas sentado en una silla en días de la semana, no fin de semana) y RA en el adulto joven, con independencia del resto de la actividad física realizada⁽²⁹⁾. Por último, la relación triglicéridos/HDL sería determinante de la rigidez arterial humeral y aórtica en adolescentes y adultos jóvenes aparentemente sanos⁽³⁰⁾, y predictora de la progresión del CIMT (independientemente de otros FRCV)⁽³¹⁾. Adicionalmente, los niveles de LDL se asocian a cambios arteriales preclínicos como CIMT elevado, independientemente de otros FRCV^(32,33).

Es importante señalar que la inclusión de niños y adolescentes consecutivos que asistieron al servicio, sin un muestreo específico, hace que esta serie no sea representativa de la población nacional. Al respecto, en especial los niveles de prevalencia de obesidad fueron mayores que los reportados en trabajos previos. Esto podría haber sido generado por una mayor tendencia, por parte de los profesionales que derivaron a los niños a ser estudiados, a centrarse en aquellos que mostraban evidencias notorias de presentar una alteración por exceso nutricional. A manera de ejemplo, el estudio ENSO, realizado 15 años atrás en nuestro país (año 2000), obtuvo datos de 886 niños/adolescentes de 9 a 12 años de poblaciones urbanas, reportando que el 17% pre-

sentaba sobrepeso (IMC: p85-p94,9) y 9% obesidad (IMC > p95), y consecuentemente ~26% presentaba sobrepeso u obesidad⁽³⁴⁾. Este resultado muestra un muy similar nivel de sobrepeso respecto de esta serie (17% vs 19%), pero una prevalencia mucho menor de obesidad (~9% vs ~26%). Al igual que en esta serie, los autores reportaron reducción significativa en la prevalencia de obesidad al alcanzarse los 12 años de edad, lo que podría estar vinculado al inicio del empuje de crecimiento determinado por la pubertad⁽³⁴⁾.

Como segundo aspecto, que explique al menos parcialmente la elevada prevalencia de alteraciones que fue encontrada en nuestra serie, podría considerarse la inadecuación de los niveles de corte propuestos por la AHA para ser generalizados a nuestra población. Esto último podría encontrarse influenciado por al menos dos factores: (1) las poblaciones estudiadas en los trabajos que proponen dichos valores de corte se encontraban libres de FRCV clásicos al momento del estudio, mientras que la población estudiada en el CHPR mostró la elevada prevalencia de FRCV ya discutida, (2) estos valores de corte (normalidad/referencia) provienen de poblaciones europeas y otras (Polonia, Alemania, Turquía, Hungría, Argelia, Suecia e Italia) que no se encuentran particularmente relacionadas desde el punto de vista étnico con nuestra población. Al menos en teoría podría ocurrir que su aplicación determinara niveles de sobrediagnóstico en nuestra población, lo que pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios que permitan caracterizar poblacionalmente a los niños/adolescentes de nuestro país con vistas a determinar nuestros propios valores de referencia nacionales y/o analizar la compatibilidad con los propuestos por la AHA, considerando, por ejemplo, trabajar con poblaciones libres de FRCV. Finalmente, resulta importante destacar que no existieron diferencias importantes en los abordajes metodológicos utilizados para la evaluación de los niños/adolescentes en el CHPR con respecto a los utilizados para la generación de los valores de corte propuestos por la AHA, por lo que este aspecto no constituye un factor de confusión en la interpretación de nuestros resultados.

Segundo, existió un aumento edad-asociado en la prevalencia de alteraciones arteriales al comparar los grupos de menores y mayores de 12 años de edad. En este sentido, los mayores de 12 años presentaron mayor prevalencia de CIMT elevado ($p = 0,02$), mayor prevalencia de VOP elevada ($p < 0,01$) y una mayor proporción de RV disminuida (si bien no alcanzó significancia estadística).

En teoría, estas diferencias podrían ser parcialmente explicadas por un mayor tiempo de exposi-

ción a los FRCV en el grupo de mayores de 12 años. Al respecto, en el año 2002, resultados del International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium (incluyó a más de 40.000 niños) demostraron que a los 6 años de vida en varones y a los 9 en ambos sexos el nivel de exposición a FRCV se asocia con el nivel de EA subclínica (medido por CIMT) en adultos (20-45 años), y que si bien antes de los 9 años la asociación entre FRCV y EA (evaluada por CIMT en adultos jóvenes) es débil, a partir de los 9 años de edad existe una importante asociación entre FRCV del niño/adolescente y el deterioro arterial del adulto⁽³⁵⁾. En otras palabras, a mayor edad del niño, mayor es su exposición a FRCV, y más estrechamente comienza a existir asociación con el deterioro arterial que tendrá en su vida adulta. Más específicamente, individualmente el colesterol total (a los 12, 15 y 18 años), la PA sistólica (a los 6, 12, 15 y 18 años) y el IMC (a los 9, 12, 15 y 18 años) mostraron asociación con EA (evaluada por CIMT) en adultos (20-45 años)⁽³⁵⁾. Cuanto mayor sea la edad del niño que presenta FRCV, mayor es la asociación con riesgo cardiovascular elevado al ser adulto⁽³⁵⁻³⁸⁾.

Aspectos metodológicos

En el presente trabajo se definió evaluar tres parámetros arteriales principales. Esto se debe a que por una parte elevados niveles de CIMT respecto del esperado para la edad y el sexo del paciente han mostrado asociarse a (1) presencia de FRCV, (2) mayor prevalencia e incidencia de eventos cardiovasculares, (3) severidad de la EA en diferentes territorios y/o (4) presencia de daño de órgano blanco⁽¹⁶⁾. Por otra parte, la VOP es el indicador estándar oro para evaluar la rigidez arterial. En la EA antes de que ocurran modificaciones arteriales lumenales se producen cambios parietales (por ejemplo, en elastina, colágeno) que elevan la RA. El nivel de RA es: (1) predictor independiente de riesgo cardiovascular, aditivo y complementario al abordaje tradicional, (2) predictor de mortalidad cardiovascular y de toda causa, (3) útil en estratificación de riesgo cardiovascular individual y en reclasificación del riesgo, (4) modificable terapéuticamente y de ser mejorado asocia mejor pronóstico (en subpoblaciones específicas) y (5) marcador del estado arterial, siendo indicador del “daño acumulado”⁽⁴⁾. Por último se ha evaluado la RV. Al respecto, las arterias regulan su diámetro, dilatándose o contrayéndose, según las condiciones hemodinámicas que enfrentan. Un elevado flujo sanguíneo hacia un órgano determina que en sus arterias de conducción se eleve la tensión de cizalla ejercida por la sangre tangencialmente sobre la capa endotelial de la pared arterial. Las células endoteliales detectan el aumento en tensión de

cizalla y liberan factores relajadores del músculo liso parietal causando dilatación arterial. La reducción en la tensión de cizalla genera cambios opuestos. La capacidad arterial de modificar su diámetro ante estímulos fisiológicos y/o experimentales define el concepto de RV. La disfunción endotelial y/o muscular es la causa habitual de alteraciones en la RV, determinando que las arterias no respondan adecuadamente ante variaciones de tensión de cizalla. Esto se encuentra asociado a la presencia de FRCV y se evidencia en estadios tempranos (asintomáticos) de la EA. Los marcadores de disfunción endotelial son predictores independientes de eventos cardiovasculares y útiles para determinar y re-clasificar el riesgo cardiovascular⁽³⁹⁾.

Importancia biomédica

Los resultados expuestos ponen de manifiesto que la evaluación arterial no invasiva en niños y adolescentes permite detectar precozmente alteraciones estructurales y/o funcionales asociadas a la EA y a un riesgo cardiovascular relativo (para la edad) elevado. Además, es sabido que: (1) la susceptibilidad terapéutica de la EA disminuye conforme aumenta la edad⁽⁴⁰⁾ y (2) la aplicación de intervenciones adecuadas en niños y adolescentes permite reducir e incluso revertir dichas alteraciones arteriales⁽⁴¹⁾. Por lo tanto, estos estudios podrían permitir discriminar determinados grupos de niños y adolescentes que se beneficiarían de recibir un seguimiento individualizado y/o de la aplicación de medidas terapéuticas específicas.

Por otra parte, estos resultados permiten evidenciar que la prevalencia de alteraciones arteriales en edades tempranas puede ser elevada y que los FRCV a los que se enfrentan los niños ya pueden estar modificando sustancialmente la estructura y función arterial. En consecuencia, evidenciar que en edades muy tempranas ya el daño se encuentra funcionalmente presente debería fortalecer la puesta en práctica de medidas para reducir la exposición a FRCV, a la vez que emplear estas técnicas a la hora de intentar discriminar/diagnosticar tempranamente aquellos niños que podrían necesitar un refuerzo especial en medidas preventivas.

Trabajos futuros serán necesarios para determinar la prevalencia de alteraciones en niños sin exposición a FRCV, a la vez que permitan la generación de valores de normalidad y/o referencia en parámetros de estructura y función arterial para la población pediátrica uruguaya.

Conclusiones

Existió una elevada prevalencia de alteración en estructura y función arterial detectable de manera pre-

coz en los primeros 365 niños estudiados en el nuevo servicio pediátrico preventivo. Aproximadamente un 35% y un 22% de los niños y adolescentes evaluados presentaron niveles de CIMT y RV por encima y debajo de los niveles de corte propuestos. La prevalencia aumentó con la edad de los niños.

Esta prevalencia (así como el aumento edad-relacionado en la misma) podría encontrarse determinada por la exposición a FRCV y el tiempo de exposición a los mismos. También podría encontrarse influenciada por los valores de corte utilizados, reforzando esto último la necesidad de contar con valores de referencia nacionales.

Bibliografía

1. **Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al; Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology.** 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2014; 23(1):3-16.
2. **Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; ESC Committee for Practice Guidelines.** European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: version 2012. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33(13):1635-701.
3. **Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al.** From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108(14):1664-72.
4. **Bia D, Zócalo Y.** Rigidez arterial: evaluación no invasiva en la práctica clínica. Importancia clínica y análisis de las bases metodológicas de los equipos disponibles para su evaluación. *Rev Urug Cardiol* 2014; 29(1):39-59.
5. **Bia D, Zócalo Y.** Reactividad vascular: evaluación no invasiva en la práctica clínica. Importancia clínica y análisis de las bases metodológicas de los equipos disponibles para su evaluación. *Rev Urug Cardiol* 2014; 29:351-68.
6. **Santana DB, Zócalo YA, Armentano RL.** Integrated e-Health approach based on vascular ultrasound and pulse wave analysis for asymptomatic atherosclerosis detection and cardiovascular risk stratification in the community. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2012;16(2):287-94.

7. **Santana DB, Zócalo YA, Ventura IF, Arrosa JF, Florio L, Lluberas R, et al.** Health informatics design for assisted diagnosis of subclinical atherosclerosis, structural, and functional arterial age calculus and patient-specific cardiovascular risk evaluation. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2012; 16(5):943-51.
8. **Bia D, Zócalo Y, Farro I, Torrado J, Farro F, Florio L, et al.** Integrated evaluation of age-related changes in structural and functional vascular parameters used to assess arterial aging, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular risk in uruguayan adults: CUIiDARTE Project. *Int J Hypertens* 2011; 2011:587303.
9. **Zócalo Y, Bia D.** Presión aórtica central y parámetros clínicos derivados de la onda del pulso: evaluación no invasiva en la práctica clínica. Importancia clínica y análisis de las bases metodológicas de los equipos disponibles para su evaluación. *Rev Urug Cardiol* 2014; 29(2):92-107.
10. **Berenson G, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA.** Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338(23):1650-6.
11. **Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young.** 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(5):919-50.
12. **Reusz GS, Cseprekal O, Temmar M, Kis E, Cherif AB, Thaleb A, et al.** Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension* 2010;56(2):217-24.
13. **Doyon A, Kracht D, Bayazit A, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, et al.** Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension* 2013;62(3):550-6.
14. **Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GG, Devlin AM.** Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(15):1309-19.
15. **Argentina. Comité Nacional de Medicina del Deporte Infante-Juvenil.** Subcomisión de Epidemiología. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría: sedentarismo. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(5):450-63.
16. **Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force.** 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(2):93-111.
17. **Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML.** Change in body mass index from adolescence to young adulthood and increased carotid intima-media thickness at 28 years of age: the Atherosclerosis Risk in Young Adults study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;7(11):1383-90.
18. **Freedman DS, Patel DA, Srinivasan SR, Chen W, Tang R, Bond MG, et al.** The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(5):749-56.
19. **Ianuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auremma L, Romano ML, et al.** Increased Carotid Intima-Media Thickness and Stiffness in Obese Children. *Diabetes Care* 2004; 27(10):2506-8.
20. **Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al.** Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001; 358(9291):1400-4.
21. **Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI.** Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *New Engl J Med* 2007; 357(23):2329-37.
22. **Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH.** Long-term mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *New Engl J Med* 1992; 327(19):1350-5.
23. **Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K, Peters TJ, Davey Smith G.** Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(6):1111-8.
24. **Atabek ME, Pirgon O, Kirvak AS.** Evidence for association between insulin resistance and premature carotid atherosclerosis in childhood obesity. *Pediatr Res* 2007; 61(3):345-9.
25. **Kim I, Moon SO, Kim SH, Kim HJ, Koh YS, Koh GY.** Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor-kappa B activation in endothelial cells. *J Biol Chem* 2001; 276(10):7614-20.
26. **Pandolfi A, Solini A, Pellegrini G, Mincione G, Di Silvestre S, Chiozzi P, et al.** Selective insulin resistance affecting nitric oxide release but not plasminogen activator inhibitor-1 synthesis in fibroblasts from insulin-resistant individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(11):2392-7.

27. **Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM.** Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(5):332-42.
28. **Urbina EM, de Ferranti S, Steinberger J.** Observational studies may be more important than randomized clinical trials: weaknesses in US Preventive Services Task Force recommendation on blood pressure screening in youth. *Hypertension* 2014; 63(4):638-40.
29. **Huynh QL, Blizzard CL, Sharman JE, Magnusson CG, Dwyer T, Venn AJ.** The cross-sectional association of sitting time with carotid artery stiffness in young adults. *BMJ Open* 2014;4(3):e004384.
30. **Urbina EM, Khoury PR, McCoy CE, Dolan LM, Daniels SR, Kimball TR.** Triglyceride to HDL-C ratio and increased arterial stiffness in children, adolescents, and young adults. *Pediatrics* 2013;131(4): e1082-90.
31. **Maki KC, Davidson MH, Dicklin MR, Bell M, Wittchger M, Feinstein SB.** Predictors of anterior and posterior wall carotid intima media thickness progression in men and women at moderate risk of coronary heart disease. *J Clin Lipidol* 2011;5(3): 141-51.
32. **Norata GD, Raselli S, Grigore L, Garlaschelli K, Vianello D, Bertocco S, et al.** Small dense LDL and VLDL predict common carotid artery IMT and elicit an inflammatory response in peripheral blood mononuclear and endothelial cells. *Atherosclerosis* 2009;206(2):556-62.
33. **Mora S, Szklo M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC Jr, et al.** LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007; 192(1):211-7.
34. **Pisabarro R, Recalde A, Irrazabal E, Chaftare Y.** ENSO niños I: primera encuesta nacional de sobrepeso y obesidad en niños uruguayos. *Rev Méd Urug* 2002; 18(3):244-50.
35. **Juonala M, Magnussen CG, Venn A, Dwyer T, Burns TL, Davis PH, et al.** Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. *Circulation* 2010; 122(24):2514-20.
36. **Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS.** Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1991;133(9):884-99.
37. **Juonala M, Raitakari M, SA Viikari J, Raitakari OT.** Obesity in youth is not an independent predictor of carotid IMT in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis* 2006; 185(2):388-93.
38. **Chen X, Wang Y.** Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008;117 (25): 3171-80.
39. **Nichols W, O'Rourke MF, eds.** McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. 5ed. London: Hodder Arnold, 2005.
40. **Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al; American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Nutrition; Council on Physical Activity and Metabolism; Council on High Blood Pressure Research; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Heart Disease; Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research.** Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *J CardiovascNurs* 2007; 22(3):218-53.
41. **Pahkala K, Heinonen OJ, Simell O, Viikari JS, Rönnemaa T, Niinikoski H, et al.** Association of physical activity with vascular endothelial function and intima-media thickness. *Circulation* 2011; 124(18):1956-63.