

Medida de la rigidez de la arteria carótida como marcador precoz de lesión vascular en niños y adolescentes con factores de riesgo cardiovascular

Francisco Núñez^a, Cecilia Martínez-Costa^b, Julia Sánchez-Zahonero^c, Julia Morata^c, Francisco Javier Chorro^d y Juan Brines^e

^aUnidad de Cardiología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. España.

^bDepartamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Universidad de Valencia. Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. España.

^cServicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. España.

^dServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. España.

^eDepartamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Universidad de Valencia. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. España.

Introducción y objetivos. Para la prevención de la enfermedad cardiovascular resulta de gran interés disponer de un marcador incruento de lesión vascular que permita su detección en fase preclínica. Nuestro objetivo fue analizar diversos índices de rigidez arterial de la carótida común mediante ultrasonografía Doppler de alta resolución para definir su utilidad como detector de daño vascular en niños con factores de riesgo.

Métodos. Se estudió a 99 niños (edades, 8-16 años) divididos en dos grupos: 65 niños con factores de riesgo cardiovascular (45 obesos, 20 dislipémicos) y 34 controles. Se recogieron antecedentes familiares de riesgo cardiovascular y variables antropométricas y bioquímicas. Se midieron parámetros funcionales de rigidez arterial (*compliance* arterial, módulo elástico, índice beta de rigidez, velocidad de la onda de pulso e índice de aumento) y el grosor íntima-media.

Resultados. Los niños obesos presentaron parámetros vasculares funcionales elevados respecto a los controles, que fueron significativos para el índice beta ($p < 0,02$), el módulo elástico ($p < 0,001$) y la velocidad de onda del pulso ($p < 0,01$). En los dislipémicos constatamos diferencias significativas en la *compliance* arterial respecto a los controles ($p < 0,05$). No hubo diferencias significativas en el grosor íntima-media entre grupos. Encontramos correlación positiva entre el índice de masa corporal, la presión sistólica y los triglicéridos con los parámetros vasculares (módulo elástico y velocidad de onda del pul-

so) en los obesos y, entre triglicéridos y los mismos parámetros en los dislipémicos.

Conclusiones. La medida ultrasonográfica de la rigidez arterial es un procedimiento sensible que puede resultar más precoz que el grosor íntima-media para detectar daño vascular en niños con factores de riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular. Rigidez arterial. Grosor íntima-media. Factores de riesgo cardiovascular. Prevención de la enfermedad arteriosclerótica. Obesidad infantil. Dislipemia.

Carotid Artery Stiffness as an Early Marker of Vascular Lesions in Children and Adolescents With Cardiovascular Risk Factors

Introduction and objectives. The availability of a noninvasive marker of vascular lesions that enables their detection in the preclinical phase would be of great benefit for cardiovascular disease prevention. The aim of this study was to investigate the usefulness of a range of indices of arterial wall stiffness in the common carotid artery, as derived using high-resolution Doppler ultrasonography, for identifying vascular damage in children with risk factors.

Methods. The study involved 99 children (age, 8-16 years) divided into two groups: 65 had cardiovascular risk factors (45 obesity, 20 dyslipidemia) and 34 were controls. Family histories of cardiovascular risk factors and anthropometric and biochemical measurements were recorded. Functional parameters of arterial stiffness (i.e., arterial compliance, elastic modulus, beta stiffness index, pulse wave velocity, and augmentation index) and the intima-media thickness were also measured.

Results. Some functional vascular parameters were higher in obese children than controls: there were significant differences in beta stiffness index ($P < .02$), elastic modulus ($P < .001$) and pulse wave velocity ($P < .01$). There was a significant difference in arterial compliance between dyslipidemics and controls ($P < .05$). No significant difference in intima-media thickness was found between

Este trabajo ha sido subvencionado por la Beca de Investigación Sira Carrasco 2009, promovida por la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHPN).

Correspondencia: Dra. C. Martínez-Costa.
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Universidad de Valencia. Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valencia.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: cecilliam@comv.es

Recibido el 24 de octubre de 2009.

Aceptado para su publicación el 21 de abril de 2010.

ABREVIATURAS

Dd: diámetro arterial máximo o diastólico.
Ds: diámetro arterial mínimo o sistólico.
FRCV: factores de riesgo cardiovascular.
IMC: índice de masa corporal.
PAD: presión arterial diastólica.
PAS: presión arterial sistólica.

the groups. In obese children, there were positive correlations between body mass index, systolic pressure and triglyceride levels and vascular parameters (i.e., elastic modulus and pulse wave velocity); in dyslipidemic children, triglyceride levels and the same parameters were correlated.

Conclusions. Ultrasonographic measurement of arterial stiffness is a sensitive technique that can detect vascular damage in children with cardiovascular risk factors earlier than intima-media thickness measurement.

Key words: Cardiovascular disease. Arterial stiffness. Intima-media thickness. Cardiovascular risk factors. Prevention of atherosclerotic disease. Childhood obesity. Dyslipidemia.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

A pesar de los esfuerzos destinados a su prevención, la arteriosclerosis sigue siendo la causa principal de la morbimortalidad del adulto en el mundo occidental y alcanza proporciones epidémicas en sociedades tecnológicamente desarrolladas. Este proceso ampliamente documentado se inicia en etapas muy tempranas de la vida con alteraciones vasculares progresivas y depósitos de colesterol en la íntima de las grandes arterias, aunque no suele ser clínicamente manifiesta hasta la edad adulta¹⁻⁵.

Los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que favorecen la aterogénesis desde la edad pediátrica son bien conocidos. Los más relevantes son el sobrepeso y especialmente la obesidad, que están alcanzando una prevalencia que crece espectacularmente en las sociedades occidentales y especialmente en nuestro país⁶⁻¹¹. Este problema, de marcado carácter nutricional, conlleva además complicaciones como: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, síndrome metabólico, esteatosis hepática, enfermedad biliar y trastornos ortopédicos, respiratorios y psicológicos. Preocupa que estas comorbilidades, que antes eran propias del adulto, se detectan con fre-

cuencia creciente en niños de edades cada vez más tempranas^{11,12}.

Otros grupos de niños con riesgo cardiovascular son los portadores de dislipemia familiar, especialmente los que tienen un patrón de lípidos plasmáticos con lipoproteínas de baja densidad (LDL) aumentados y lipoproteínas de alta densidad (HDL) disminuidas. También se considera en riesgo a los niños sanos con extensa historia familiar de enfermedades cardiovasculares y muertes precoces (en varones menores de 55 años y mujeres menores de 65)¹³.

La información disponible hasta el momento apoya la hipótesis de que una intervención preventiva debería comenzar tan pronto como fuera posible, esto es, en los primeros años de la vida. Por ello, resulta de gran interés clínico disponer de un método incruento para detectar la lesión vascular en fase preclínica, particularmente cuando comienza la disfunción endotelial o durante los primeros cambios histológicos. En este sentido, en los últimos años se han desarrollado diversas técnicas no invasivas basadas en ultrasonidos, dirigidas a determinar el grado de afección arterial en sujetos con FRCV¹⁴⁻¹⁷. Algunos estudios han valorado cambios morfológicos de la pared arterial midiendo el grosor íntima-media (GIM) de la arteria carótida y relacionando su incremento progresivo con la gravedad y la extensión de la enfermedad arterial coronaria y los accidentes vasculares¹⁸⁻²². Sin embargo, diversos autores han concluido que esta valoración sólo permite una estimación local o, todo lo más, regional de la pared vascular examinada y proponen el empleo de técnicas de ultrasonidos de alta resolución para evaluar los cambios funcionales de la arteriosclerosis en la elasticidad arterial. La mayoría de estos trabajos se ha realizado en población adulta y concluyen que el incremento de la rigidez arterial en la arteriosclerosis es un buen predictor de eventos cardiovasculares independiente de los factores clásicos^{16,23-25}. Además, se postula que en la arteriosclerosis habría una disfunción endotelial probablemente relacionada con inflamación local, lo que indicaría que los FRCV tienen efecto deletéreo en la elasticidad arterial a través de dicha disfunción²⁶.

Con estos antecedentes, nos planteamos que disponer de un marcador funcional de daño vascular que precediera a los cambios estructurales, permitiría el inicio de medidas preventivas en fase preclínica. Por ello, el objetivo de este estudio es analizar, en niños y adolescentes con FRCV, diversos índices de rigidez de la pared arterial mediante ultrasonografía Doppler de alta resolución para definir su utilidad como marcador precoz de daño vascular frente a los primeros cambios estructurales reflejados en el GIM.

MÉTODOS

Pacientes

Se diseñó un estudio de casos y controles (junio de 2008 a diciembre de 2009) sobre escolares y adolescentes de 8 a 16 años con FRCV (obesidad y dislipemia), remitidos por pediatras de atención primaria a la sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Los niños, varones y mujeres, procedían de diez centros de salud del departamento número 5 de la Comunidad Valenciana. La selección se realizó al azar, y se excluyó a los niños que presentaban síndromes dismórficos o trastornos endocrinos. Se incluyó también un grupo control constituido por niños de edades similares a las del grupo de estudio, que no presentaban ningún FRCV, remitidos desde los mismos centros de salud para estudio por soplos funcionales o preoperatorio de cirugía menor. Se obtuvo el consentimiento informado del tutor legal de cada niño. El Comité Ético del centro aprobó el estudio.

Valoración clínica

De cada paciente se obtuvieron los siguientes datos: *a*) antecedentes familiares de riesgo cardiovascular (sobrepeso-obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial primaria, dislipemias hereditarias y adquiridas y eventos cardiovasculares en varones menores de 55 años y mujeres menores de 65 años); *b*) antecedentes personales y curva de crecimiento; *c*) valoración nutricional —se recogieron las medidas antropométricas básicas (peso y talla) mediante técnica estandarizada; para poder comparar a niños de diferentes edad y sexo, de cada medida se calculó el *Z-score* tomando como referencia los patrones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2007²⁷; para definir la obesidad se calculó el *Z-score* del índice de masa corporal (IMC) y se consideró obesidad cuando fue mayor que +2 desviaciones estándar (DE), equivalente a IMC = 30 a los 19 años²⁷⁻²⁹—, y *d*) medición de la presión arterial —la obtuvo siempre el mismo explorador y con el mismo aparato de medida (método oscilométrico Dinamap®); los valores altos se comprobaron con método auscultatorio y esfigmomanómetro de mercurio; las determinaciones se realizaron en el brazo derecho, con el niño sentado cómodamente; el maniquito se situó a la altura del corazón, ajustando el tamaño al diámetro del brazo; de cada niño se obtuvieron tres determinaciones y se calculó el promedio; los valores de cada niño, se confrontaron con patrones de referencia según sexo, edad y talla (The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation,

and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents)³⁰—.

Determinaciones bioquímicas plasmáticas

Se determinaron el colesterol total, sus fracciones y los triglicéridos. Se consideró dislipemia cuando las cifras de colesterol total y el de las LDL (cLDL) estuvieron por encima del percentil 95 para la edad y el sexo con/sin colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) < 35 mg/dl y triglicéridos por encima del percentil 95³¹.

Medición de la rigidez arterial y del grosor íntima-media mediante ultrasonidos de alta resolución

Se empleó un ecógrafo Aloka alfa-10 con la aplicación denominada EchoTracking®. Las mediciones se llevaron a cabo en la carótida común derecha, 1 cm por debajo del bulbo carotídeo, con el paciente en decúbito supino, la cabeza girada 45° hacia la izquierda y una temperatura ambiental de 22-25 °C, de acuerdo con el procedimiento descrito previamente³². Se eligió la carótida común por ser una arteria central, rama directa de la aorta. El paciente estuvo en decúbito supino al menos 5 min antes de iniciar la exploración. El transductor se colocó de forma que la carótida se pudiera observar en sentido longitudinal y se fue inclinando hasta maximizar los ecos procedentes de la interfase entre la media y la adventicia. Cuando se captó con nitidez esta línea de división, se colocaron los dos trazadores de que dispone el sistema sobre puntos de la interfase diametralmente opuestos. Una vez colocados, estos trazadores se desplazaron al mismo tiempo que la pared arterial, lo que permitió obtener un registro de la distancia entre ambos en función del tiempo. Se monitorizó el ECG durante la exploración para que el sistema pudiera detectar el inicio de la onda de pulso. Con esta técnica obtuvimos: *a*) registro gráfico de la onda de pulso; *b*) diámetro arterial máximo o sistólico (Ds), correspondiente al punto más elevado de cada pulso, que representa el momento en que el vaso estaba sometido a mayor presión (presión arterial sistólica [PAS]), y *c*) diámetro arterial mínimo o diastólico (Dd), correspondiente al punto más bajo, momento en que la presión a la que estaba sometido el vaso era la mínima (presión arterial diastólica [PAD]) (fig. 1). Todas las medidas las realizó el mismo investigador.

Tras haber hecho las tres determinaciones de la presión arterial, se halló la media de la PAS y de la PAD y se introdujeron en el programa EchoTracking, suponiendo que la presión arterial a nivel de

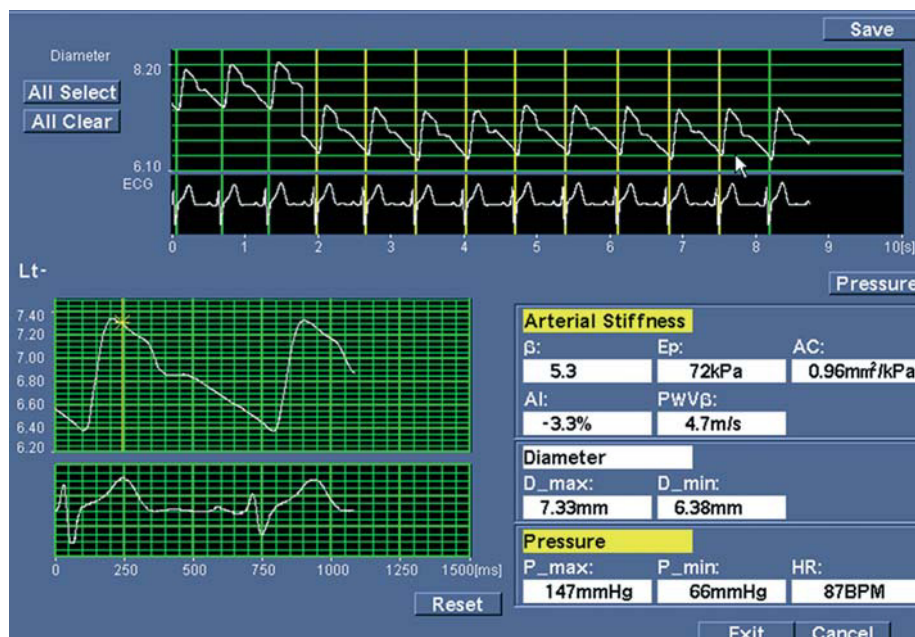


Fig. 1. Ventana de resultados. En la parte superior se representa el registro de la onda de pulso y el ECG; en la parte inferior derecha se detallan los cálculos de los parámetros de rigidez arterial de uno de los pacientes. β : índice beta de rigidez; AC: *compliance* arterial; AI: índice de aumento; D_max: diámetro arterial máximo o diastólico; D_min: diámetro arterial mínimo o sistólico; Ep: módulo elástico; HR: frecuencia cardiaca; P_max: presión arterial máxima; P_min: presión arterial mínima; PWV β : velocidad de la onda de pulso.

la arteria braquial era igual a la de la carótida. Con los datos recogidos, el programa aplicó una serie de ecuaciones para calcular los cinco parámetros relacionados con la elasticidad arterial:

- *Compliance* arterial (CA) (mm^2/kPa) = $\pi (D_s^2 - D_d^2) / 4(PAS - PAD)$.
- Módulo elástico (Ep) (kPa) = $(PAS - PAD) D_d / (D_s - D_d)$.
- Índice de rigidez (β) = $\ln (PAS - PAD) / [(D_s - D_d) / D_d]$.
- Velocidad de onda de pulso (PWV) (m/s) = Distancia / Δt .
- Índice de aumento (IA) (%) = $(D^2 - D^1) \times 100 / (D_s - D_d)$.

El GIM se midió en la misma localización señalada para las exploraciones funcionales, en la pared posterior de la carótida común utilizando una sonda lineal y aplicando los criterios establecidos en el consenso de Mannheim³³. Las imágenes se guardaron en sistema digital y se volvieron a medir manualmente. Se obtuvo el promedio de tres medidas diferentes y el valor máximo.

Método estadístico

La estimación del tamaño muestral se realizó aplicando el programa informático Ene 3.0[®] (Servicio de Estadística de la Universidad Autónoma de Barcelona y Departamento de Biometría de GlaxoSmithKline). Se tomaron como referencia los resultados de un estudio piloto midiendo PWV y Ep. Para ambos, el tamaño muestral se calculó entre 23 y 25 sujetos por grupo.

El tratamiento estadístico se realizó con el programa informático SPSS, versión 15. Los resultados se expresaron como media \pm desviación estándar. Se llevó a cabo una comparación de medias de las variables continuas empleando el test de la t de Student. Se analizó si había correlación de IMC, presión arterial, cLDL, cHDL y triglicéridos con los parámetros de rigidez arterial y el GIM, y se determinó el coeficiente de correlación de Pearson. Para todos los estudios se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La muestra incluyó a un total de 99 niños de edades comprendidas entre 8 y 16 años (62 niños y 37 niñas, correspondientes al 63 y el 37% de la muestra), distribuidos en dos grupos: grupo de estudio (constituido por 65 niños con FRCV, de los que 45 tenían obesidad y 20 presentaban dislipemia familiar) y grupo control (34 niños sin enfermedad que no presentaban ningún FRCV, con edad y sexo similares a los del grupo de estudio).

En la tabla 1 se resumen los resultados antropométricos, presión arterial y valores de lípidos de los tres grupos estudiados. En el grupo de obesos, 5 pacientes presentaron cLDL > 130 mg/dl y 3, cHDL < 35 mg/dl; los valores medios de éste fueron significativamente más bajos que en los otros grupos ($p < 0,001$) y los de los triglicéridos, significativamente elevados respecto a controles ($p < 0,01$). Cuatro pacientes presentaron hipertensión arterial. El resto tuvo valores normales, pero su promedio resultó significativamente más elevado que en los controles.

TABLA 1. Resultados antropométricos, presión arterial y valores de lípidos de los grupos estudiados

	Controles (n = 34)	Grupo FRCV (n = 65)	
		Obesidad (n = 45)	Dislipemia (n = 20)
Sexo (varones/mujeres)	21/13	32/13	9/11
Edad (años)	11,6 ± 1,9	12,4 ± 2,2	11,1 ± 2,2
Z-score IMC	0,03 ± 0,7	2,6 ± 0,5 ^{a,b}	0,44 ± 1,1
PAS (mmHg)	101 ± 10	115 ± 12 ^{a,c}	104 ± 12
PAD (mmHg)	56 ± 7	61 ± 8 ^d	57 ± 7
Colesterol total (mg/dl)	165 ± 25	161 ± 35	263 ± 62 ^{a,b}
cHDL (mg/dl)	62 ± 11	47 ± 8 ^{a,b}	60 ± 18
cLDL (mg/dl)	88 ± 21	97 ± 29	188 ± 52 ^{a,b}
Triglicéridos (mg/dl)	69 ± 22	101 ± 49 ^d	80 ± 33

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

^ap < 0,001 (controles frente a FRCV).

^bp < 0,001 (obesidad frente a dislipemia).

^cp < 0,01 (obesidad frente a dislipemia).

^dp < 0,01 (controles frente a FRCV).

TABLA 2. Resultados de los parámetros vasculares de los grupos estudiados

	Controles (n = 34)	Grupo FRCV (n = 65)	
		Obesidad (n = 45)	Dislipemia (n = 20)
Índice beta	3,67 ± 0,84	4,21 ± 0,96 ^a	4,08 ± 1,56
Ep (kPa)	38,86 ± 7,79	48,33 ± 12,33 ^b	42,26 ± 14,78
CA (mm ² /kPa)	1,41 ± 0,32	1,36 ± 0,33	1,2 ± 0,44 ^c
IA (%)	7,73 ± 18,87	2,84 ± 12,34	12,68 ± 15,89 ^d
PWV _β (m/s)	3,7 ± 0,34	4,02 ± 0,44 ^e	3,72 ± 0,96
Ds	6,48 ± 0,61	6,99 ± 0,5 ^{b,d}	6,08 ± 1,49
Dd	5,62 ± 0,56	6,08 ± 0,43 ^{b,d}	5,41 ± 1,33
GIM, media ^f	0,32 ± 0,05	0,36 ± 0,04	0,33 ± 0,13
GIM, máximo ^f	0,36 ± 0,05	0,4 ± 0,06	0,33 ± 0,15

CA: *compliance* arterial; Dd: diámetro arterial máximo o diastólico; Ds: diámetro arterial mínimo o sistólico; Ep: módulo elástico; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; GIM: grosor íntima-media; IA: índice de aumento; PWV_β: velocidad de la onda del pulso.

^ap < 0,02 (FRCV frente a controles).

^bp < 0,001 (FRCV frente a controles).

^cp < 0,05 (FRCV frente a controles).

^dp < 0,01 (obesidad frente a dislipemia).

^ep < 0,01 (FRCV frente a controles).

^f42 casos (15 controles, 18 obesos y 9 dislipémicos).

En el grupo de dislipémicos, todos los pacientes eran normotensos, con valores similares a los del grupo control. El colesterol total y el cLDL estuvieron elevados con diferencias significativas respecto a los grupos restantes, algo obvio por ser el criterio de selección. Sin embargo, las cifras de cHDL resultaron similares a las observadas en los controles. Ningún paciente presentó cHDL < 35 mg/dl.

Respecto a las medidas de rigidez arterial y al GIM (tabla 2), tras comparar a los grupos con FRCV y los controles, constatamos que todos los parámetros estaban elevados respecto a los controles, pero esas diferencias sólo fueron estadísticamente significativas en obesos para índice beta, Ep, PWV y diámetros arteriales. En dislipémicos sólo

hubo diferencias significativas en la CA frente a los controles. Cuando comparamos entre sí a los dos grupos con FRCV, no observamos diferencias significativas en ninguno de los parámetros vasculares, excepto en el IA y los diámetros arteriales.

La medida del GIM se obtuvo en 42 casos (18 niños obesos, 9 con dislipemia y 15 controles) y no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los grupos estudiados.

Al analizar la correlación entre parámetros antropométricos y bioquímicos con los vasculares, observamos los siguientes resultados (tabla 3): en controles, la PAD mostró correlación con PWV, y el cHDL se correlacionó con parámetros vasculares (índice beta, CA y PWV). En obesos hubo correlación de IMC, PAS y triglicéridos con los parámetros vasculares (in-

TABLA 3. Correlación de índice de masa corporal, presión arterial y lípidos séricos con los índices de rigidez arterial

	Controles (n = 34)			Obesidad (n = 45)			Dislipemia (n= 20)		
	Ep	PWV	GIM*	Ep	PWV	GIM*	Ep	PWV	GIM*
IMC	0,295 (NS)	0,292 (NS)	0,613 (0,02)	0,424 (0,005)	0,37 (0,015)	0,269 (NS)	-0,257 (NS)	-0,122 (NS)	0,027 (NS)
PAS	0,29 (NS)	0,275 (NS)	0,425 (NS)	0,7 (< 0,001)	0,658 (<0,001)	0,028 (NS)	0,193 (NS)	0,115 (NS)	0,192 (NS)
PAD	0,233 (NS)	0,369 (0,038)	-0,011 (NS)	0,089 (NS)	0,257 (NS)	0,023 (NS)	-0,143 (NS)	-0,072 (NS)	0,091 (NS)
cLDL	0,068 (NS)	0,142 (NS)	-0,231 (NS)	0,023 (NS)	0,051 (NS)	0,192 (NS)	0,348 (NS)	0,336 (NS)	0,306 (NS)
cHDL	0,367 (NS)	0,43 (0,028)	-0,219 (NS)	-0,108 (NS)	-0,092 (NS)	0,02 (NS)	0,184 (NS)	0,213 (NS)	0,352 (NS)
Triglicéridos	-0,043 (NS)	-0,129 (NS)	0,332 (NS)	0,459 (0,004)	0,338 (0,041)	0,275 (NS)	-0,522 (0,022)	-0,676 (0,001)	-0,816 (0,013)

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; Ep: módulo elástico; GIM: grosor íntima-media; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PWV: velocidad de la onda del pulso.

*42 casos (15 controles, 18 obesos y 9 dislipémicos).

Otras correlaciones: controles, índice beta con HDL ($p = 0,01$), y CA con cHDL ($p = 0,035$); obesos, índice beta con IMC ($p = 0,006$), PAS ($p = 0,002$) y triglicéridos ($p = 0,007$), y CA con PAS ($p = 0,001$); dislipémicos, índice beta con triglicéridos ($p = 0,031$).

dice beta, Ep, CA y PWV). En los dislipémicos, sólo se observó correlación entre triglicéridos e índice beta, Ep y PWV. El GIM no mostró correlación con ningún parámetro bioquímico, excepto con los triglicéridos en el grupo de dislipémicos.

DISCUSIÓN

La fase preclínica de la arteriosclerosis comienza en la infancia, en la que se han descrito alteraciones muy precoces que progresan lentamente¹⁻⁵ y, por lo común, no generan complicaciones isquémicas hasta la edad adulta. La detección precoz del grado de degeneración arterial causado por la arteriosclerosis mediante técnicas no invasivas basadas en ultrasonidos ha supuesto un importante estímulo para desarrollar programas de detección precoz y valorar los efectos de la intervención en la población pediátrica.

La mayoría de los trabajos realizados hasta el momento en niños y adolescentes ha estudiado el GIM para determinar el daño vascular en pacientes con FRCV, principalmente niños obesos^{21,22,34}. Sin embargo, este hallazgo demuestra ya una lesión estructural de la pared arterial, por lo que se ha propuesto medir los parámetros de rigidez arterial como reflejo de una disfunción más precoz y, por ello, posiblemente reversible^{16,35}. Diversos estudios han puesto en evidencia en niños y adolescentes que la PWV tiene una correlación significativa con los FRCV y que ésta aumenta gradualmente con la edad en ambos sexos. En adultos jóvenes, este parámetro se ha establecido como una buena medida de la rigidez arterial y ha emergido como un predictor importante de eventos cardiovasculares^{32,36}.

Otros parámetros utilizados para medir la rigidez arterial, como la *compliance* y la distensibilidad, evalúan la función de la arteria estudiada como una estructura hueca. El parámetro Ep se puede consi-

derar una medida de la rigidez intrínseca del material de la pared arterial y guarda relación inversa con su elasticidad³². Otros dos parámetros utilizados en adultos son el índice beta de rigidez, que valora las propiedades elásticas de la pared arterial independientemente de la presión de distensión, y el IA como índice indirecto para valorar la elasticidad a nivel aórtico³⁷.

En este estudio, el intervalo de edades (8-16 años) se eligió, esperando que ya pudieran presentarse cambios importantes en las propiedades elásticas de la carótida respecto a los sanos. La media de edad era similar en todos los grupos, incluso ligeramente inferior en el grupo de niños dislipémicos, por lo que las diferencias encontradas en los parámetros vasculares funcionales no pueden atribuirse a la edad.

Al comparar los parámetros de rigidez arterial en niños sanos con los de los que presentaban FRCV, los encontramos aumentados en los segundos, con diferencias estadísticamente significativas en índice beta, Ep, PWV y diámetros arteriales en obesos y CA en dislipémicos. Entre ambos grupos de riesgo vascular, encontramos diferencias en el IA y los diámetros arteriales. Otros autores han observado resultados similares tanto en obesos como en dislipémicos^{16,35}. Sin embargo, no encontramos diferencias en los cambios estructurales reflejados en el GIM en ninguno de los grupos estudiados cuando ya habían aparecido las alteraciones funcionales. Teniendo en cuenta las limitaciones que puedan derivarse del tamaño muestral, estos resultados nos parecen relevantes y respaldarían la posibilidad de utilizar estos índices funcionales como marcadores precoces de lesión vascular en individuos con riesgo. Estudios con muestras más amplias y seguimiento a largo plazo permitirán confirmar estos hallazgos.

Los resultados obtenidos en niños obesos muestran una alteración de la elasticidad arterial de apa-

rición más temprana que en los niños con dislipemia. Encontramos también valores de presión arterial que, sin alcanzar el umbral de hipertensión, eran significativamente superiores que en los otros grupos. Este mismo grupo presentó también un patrón de dislipemia que combinaba valores significativamente más bajos de HDL y más elevados de triglicéridos, lo que indicaría un estadio precoz del síndrome metabólico. Además, constatamos una correlación significativa positiva de IMC, PAS y triglicéridos con los índices de rigidez arterial, lo que se relaciona directamente con la adiposidad como desencadenante de lesión vascular. Estos hallazgos señalan a la necesidad de implantar programas de intervención en escolares y adolescentes obesos que posibiliten la detención del proceso antes de alcanzar la edad adulta. Asimismo, sería de gran interés realizar tras la intervención el seguimiento de las alteraciones vasculares para evidenciar en su caso la reversibilidad de las alteraciones tanto funcionales como en el GIM.

Respecto a la implicación de la dislipemia en la enfermedad cardiovascular, no cabe duda de que los valores de cLDL bajos tienen un papel en la prevención y el tratamiento de la enfermedad coronaria. El efecto de la dislipemia en las propiedades elásticas de las arterias se ha estudiado ampliamente en adultos, y hay relación inversa entre cifras de cLDL y distensibilidad aórtica en los sujetos sanos³⁸. La elasticidad de la carótida común también se ha valorado en pacientes hipercolesterolémicos normotensos (sin o con diferentes grados de enfermedad coronaria), en hipertensos normocolesterolémicos (sin enfermedad coronaria) y en controles sanos. Se ha observado una distensibilidad carotídea reducida principalmente en pacientes hipercolesterolémicos normotensos, lo que indica que la reducción de la distensibilidad es un marcador de aterosclerosis grave³⁹.

En niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, se ha observado un aumento de la rigidez de la arteria carótida. En ellos, se ha demostrado que los valores de cLDL se correlacionan positivamente con la PWV^{13,35}. Sin embargo, no se ha encontrado correlación de Ep o GIM con las cifras de colesterol total o cLDL³⁵. Nuestros pacientes con dislipemia presentaron valores significativamente mayores de cLDL que los obesos y los controles, con cifras de HDL en los tres grupos > 35 mg/dl. En este grupo encontramos diferencias estadísticamente significativas en la *compliance* frente a los controles, pero no observamos correlación entre los valores de LDL y el daño vascular, como refieren otros autores³⁵, posiblemente porque el tamaño muestral de este grupo era menor que el de los restantes.

La alteración significativa de parámetros vasculares funcionales en los dos grupos con FRCV in-

dica una alteración muy precoz de los componentes de la pared arterial, que posiblemente esté traduciendo el inicio del engrosamiento intimomedial referido en estos pacientes. Sin embargo, al analizar este parámetro estructural en nuestros grupos de estudio, no encontramos diferencias significativas del GIM frente a los controles, lo que indica que este parámetro estructural se altera más tardíamente. Con los resultados obtenidos, se podría considerar que los de funcionalidad vascular son los parámetros ultrasonográficos que se alteran más precozmente en niños con FRCV.

CONCLUSIONES

La medición ultrasonográfica de la rigidez arterial es un procedimiento sensible que puede resultar más precoz que el GIM para detectar daño vascular en niños con FRCV. La aplicación sistemática de estas técnicas podría tener importantes implicaciones preventivas, pues significaría que dispondríamos de un marcador de arteriosclerosis en la fase preclínica de la enfermedad. La detección de alteraciones funcionales en niños susceptibles permitiría que se beneficiaran de la aplicación de medidas terapéuticas precoces, con el fin de evitar o retrasar el desarrollo de arteriosclerosis cuando alcanzan la etapa adulta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cook S. The metabolic syndrome: Antecedents of adult cardiovascular disease in pediatrics. *J Pediatr.* 2004;145:427-30.
2. Oren A, Vos LE, Litereaal CS, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Birth weight and carotid intima-media thickness: New perspectives from the atherosclerosis risk in young adults (ARYA) study. *Ann Epidemiol.* 2004;14:8-16.
3. McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill HC. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. *Pediatrics.* 2006;118:1447-55.
4. Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol.* 2002;90:L3-7.
5. Kavey RW, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation.* 2003;107:1562-6.
6. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Pena Quintana L. [Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000)]. *Med Clin (Barc).* 2003;121:725-32.
7. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, González-Gross M, Sarria A, et al. AVENA Study Group. Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. The AVENA Study. *Ann Nutr Metab.* 2005;49:71-6.
8. International Obesity TaskForce. Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. The increase in the prevalence of child obesity in Europe is itself increasing. *Int J Pediatr Obes.* 2006;1:26-32.

9. Aranceta Bartrina J, Serra-Majen LL, Foz-Sala M, Moreno-Estevan B; grupo colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:460-6.
10. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescent and adults, 1999-2002. *JAMA*. 2004;291:2847-50.
11. Baker S, Barlow S, Cochran W, Fuchs G, Klish W, Krebs N, et al. Overweight children and adolescents: A clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:533-43.
12. Aggoun Y. Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Pediatr Res*. 2007;61:653-9.
13. De Jong S, Lilien MR, Bakker HD, Hutten BA, Kastelein JJP, Stroes ESG. Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2002;163:193-7.
14. Charakida M, Deanfield JE, Halcox JPJ. Childhood origins of arterial disease. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19:538-45.
15. Aggoun Y, Szezepanski I, Bonnet D. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events in children. *Pediatr Res*. 2005;58:173-8.
16. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Grand BG, 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;358:1400-4.
17. Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118:1683-91.
18. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA*. 2003;290:2271-6.
19. Raitakari OT, Juonala M, Kahonem M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003;290:2277-83.
20. Oren A, Vos LF, Uiterwaal CS, Gorissen WH, Grobbee DF, Bots ML. Change 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*. 2003;27:1383-90.
21. Demircioglu F, Koçyigit A, Arslan N, Çakmakç H, Hızl S, Sedat AP. Intima-media thickness of carotid artery and susceptibility to atherosclerosis in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:68-75.
22. Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal-medial thickness. *J Pediatr*. 2005;147:651-6.
23. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis-The Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;32:454-60.
24. Im JA, Lee JW, Shim Jy, Lee HR, Lee DC. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk factors in healthy adolescents. *J Pediatr*. 2007;150:219-20.
25. Mimoun E, Aggoun Y, Pousset M, Dubern B, Bouglé D, Girardet JP, et al. Association of arterial stiffness and endothelial dysfunction with metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr*. 2008;153:65-70.
26. Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilatation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: The impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics*. 2006;117:1560-7.
27. WHO. Multicentre Growth Reference Study Group. Disponible en: <http://www.who.int/childgrowth/mgrs/en/>
28. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a Standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320:1240-3.
29. International Obesity TaskForce. Disponible en: <http://www.who.int/iotf/aboutobesity>
30. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-76.
31. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics*. 1992;89:525-84.
32. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-605.
33. Tuboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:75-80.
34. Wunsh R, De Sousa G, Toschke AM, Reinehr T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics*. 2006;118:2334-40.
35. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2070-25.
36. Collins RT, Somes GW. Arterial stiffness is increased in American adolescent compared to Japanese counterparts. *Pediatr Cardiol*. 2009;30:794-9.
37. Nakae I, Matsuo S, Matsumoto T, Mitsunami K, Horie M. Augmentation index and pulse wave velocity as indicators of cardiovascular stiffness. *Angiology*. 2008;59:421-6.
38. Lehman E, Watts G, Gosling R. Aortic distensibility and hypercholesterolemia. *Lancet*. 1992;340:1171-2.
39. Barenbrock M, Spieker C, Kerber S, Vielhaner C, Hoeks AP, Zidek W, et al. Different effects of hypertension, atherosclerosis and hyperlipidaemia on arterial distensibility. *J Hypertens*. 1995;13:1712-7.