



Facultad de Medicina - Universidad de la República '

ATEROSCLEROSIS EN NIÑOS

Monografía; Ciclo de Metodología Científica II - CCGI 6 Año

Montevideo, 2015

1. Estudiantes participantes: Grupo 15: Bres.: María Eloisa Colombo, María Noel Conzoni, Luciana Correa, María José Martínez y María Laura Rodríguez.

Docente responsable: Prof. Adj. Dr. Daniel Bia. Nucleo Interdisciplinario "Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial (CUiiDARTE), Universidad de la República"; Depto. de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Acrónimos	2
1. Introducción	2
2. Bases conceptuales de la estructura arterial	3
Estructura básica de la pared arterial	3
Células de la pared vascular y su respuesta a la lesión	4
Células endoteliales.....	4
Células musculares lisas de los vasos	5
3. Respuesta arterial ante agresores: aumento de rigidez y/o espesor, disfunción endotelial....	6
4. Enfermedad arterial: Aterosclerosis	7
Lesión endotelial	7
Fisiopatología	8
5. Método.....	9
6. Aterosclerosis en niños	10
Génesis	10
Asociación de FRCV en la génesis de la aterosclerosis en niños	10
Tabaquismo pasivo y/ activo	11
Alteraciones nutricionales	12
Diabetes mellitus	14
Hipertensión arterial	16
Sedentarismo	17
Dislipemia	18
Hipercolesterolemia familiar	19
Exposición a tóxicos ambientales	20
Exposición a drogas: alcohol y cocaína	21
7. Conclusiones	22
Conflicto de intereses	23
Figuras	23
Bibliografía	25

Acrónimos

Término	Acrónimo
Células endoteliales	CE
Células musculares lisas	CML
Espesor intima-media carotideo	CIMT
Cardiovascular	CV
Diabetes Mellitus	DM
Disfunción endotelial	DE
Enfermedad aterosclerótica	EA
Factores de riesgo cardiovasculares	FRCV
Gamma glutamil transferasa	GGT
Hipercolesterolemia familiar	HF
Hipertensión arterial	HTA
Índice de masa corporal	IMC
Lipoproteína de alta densidad	HDL
Lipoproteína de baja densidad	LDL
Matriz extracelular	MEC
Óxido Nítrico	NO
Presión Arterial	PA
Rigidez arterial	RA

1. Introducción

Se ha puesto en evidencia que los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) presentes en la infancia y la adolescencia son determinantes del inicio de la aterosclerosis. Por esta razón, ha sido sugerido que la investigación futura debe centrarse en los mecanismos que permitan prevenir su desarrollo, más que en el tratamiento de su presencia. La exposición a los factores de riesgo a esta temprana edad genera que el mundo se enfrente a una epidemia de la enfermedad cardiovascular.

Conocer los cambios ateroscleróticos tempranos constituye uno de los más grandes desafíos de la ciencia de la salud en el mundo actual. La gravedad de esta epidemia radica en dos elementos básicos: primero, que los marcadores y factores de riesgo de la aterosclerosis pasan desapercibidos en los primeros años de vida, y segundo, que es durante estos años cuando más se puede hacer para evitar sus nefastas consecuencias, que de no evitarse comenzarán a manifestarse tempranamente (1).

Es bien conocido que en el desarrollo de la mayoría de las enfermedades crónicas no transmisibles que se observan en el adulto están involucrados al menos dos componentes: uno genético y uno ambiental pre- y pos-natal; este último incluye el modo y estilo de vida, es decir la exposición a la mayoría de los FRCV modificables, que empiezan a jugar su papel en el origen y desarrollo de la aterosclerosis (2).

En el presente trabajo se revisan diferentes estudios que analizan como la exposición a diferentes FRCV en las primeras etapas de la vida, se asocia con la génesis de la aterosclerosis y con y con cambios en la estructura y función arterial en la en la propia infancia (deterioro precoz) y con las consecuencias de la aterosclerosis en la vida adulta (eventos cardiovasculares mayores).

2. Bases conceptuales de la estructura arterial

Estructura básica de la pared arterial

La pared arterial está formada por tres capas concéntricas: íntima, media y adventicia. En su estado normal la capa íntima consta de una sola capa de células endoteliales (CE) con una mínima cantidad subyacente de tejido conjuntivo sub-endotelial. Las células musculares lisas (CML) de la capa media que se encuentran próximas a la luz vascular reciben oxígeno y nutrientes por difusión directa desde la luz del vaso; proceso facilitado por los orificios existentes en la membrana elástica interna, la cual la separa de la íntima. Las porciones más externas de la capa media en las arterias de mediano y gran diámetro se nutren por arteriolas que nacen en el exterior del vaso, llamadas *vasa vasorum*, que penetran en la mitad o los dos tercios externos de la capa media. Por fuera de la capa media se encuentra la capa adventicia, compuesta de tejido conjuntivo con fibras nerviosas y *vasa vasorum* (3).

A partir de su tamaño y sus características funcionales las arterias se dividen en tres tipos:

1. arterias elásticas o grandes, como la aorta, sus ramas de mayor calibre y las arterias pulmonares. Este tipo de arterias presenta muchas fibras elásticas.

2. arterias musculares o de medio calibre, como la arteria radial o pedia. La capa media de estas arterias está compuesta de forma mayoritaria por CML que adoptan una posición circular o en espiral.
3. arterias pequeñas con diámetro inferior a 2 mm, inmersas en el parénquima de los tejidos y órganos.

La cantidad relativa y la configuración de los constituyentes básicos varían a lo largo del sistema arterial debido a adaptaciones locales y/o a las necesidades mecánicas o metabólicas (3).

Células de la pared vascular y su respuesta a la lesión

Los componentes celulares fundamentales de los vasos sanguíneos, relacionados con sus funciones hemodinámicas, son las CE y CML. Por ello es imprescindible que previo a conocer el trastorno vascular asociado a aterosclerosis se comprenda cuáles son sus funciones y sus respuestas a la lesión.

Células endoteliales

El endotelio es fundamental para conservar la homeostasis de la pared vascular y el funcionamiento de la circulación. El endotelio vascular es un tejido multifactorial con múltiples propiedades sintéticas y metabólicas. En condiciones basales, desempeña varias actividades constitutivas que resultan esenciales para la homeostasis normal de los vasos. Entre ellas se encuentran:

- elaboración de sustancias (reguladores) anticoagulantes, antitrombóticos y fibrinolíticos (ej. prostaciclina, trombomodulina, molécula de tipo heparina, activador del plasminógeno)
- elaboración de moléculas protrombóticas (ej. factor de von Willebrand, factor tisular, inhibidor del activador del plasminógeno)
- producción de matriz extracelular (ej. colágeno, proteoglicanos)
- modulación del flujo sanguíneo y la reactividad vascular (vasoconstrictores: endotelina, enzima convertidora de angiotensina; vasodilatadores: óxido nítrico (NO), prostaciclina)
- síntesis de reguladores de la inflamación y la inmunidad (ej. interleucina 1 y 6, quimiocinas, moléculas de adhesión, antígenos de histocompatibilidad)
- regulación del crecimiento celular (estimuladores e inhibidores del crecimiento)
- oxidación de la lipoproteína de baja densidad (LDL).

Estas actividades determinan que el endotelio genere una superficie de contacto sangre-tejido no trombógena (hasta que una lesión local exija la coagulación), module la resistencia vascular, sea sitio de metabolismo hormonal, regule la inflamación y participe en el crecimiento de otros tipos celulares, en especial las CML.

Las CE son capaces de responder a diversos estímulos fisiopatológicos mediante la adaptación de sus funciones habituales (constitutivas) y la expresión de las propiedades recién adquiridas (inducibles) un proceso denominado "activación endotelial" (3).

La activación endotelial se considera un proceso esencial en la patogenia de las enfermedades vasculares, ya que la desencadenan estímulos que se sabe favorecen la lesión vascular, y provocan respuestas que influyen en el comienzo y la evolución de las lesiones vasculares.

A manera de ejemplo, la exposición de las CE a subproductos del tabaco generan activación endotelial, que determina entre otros procesos, el aumento de la permeabilidad para que los lípidos sanguíneos atraviesen la pared vascular.

El término disfunción endotelial (DE) suele utilizarse para describir estados alterados del funcionamiento de las CE, potencialmente reversibles; los cuales se producen en respuesta a diferentes factores endógenos y/ exógenos (3). Los FRCV como son la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), resistencia a la insulina, obesidad, dislipemia, tabaquismo, y otros factores emergentes como radicales libres de oxígeno, homocisteína, infecciones, déficit estrogénico, etc, favorecen la existencia de DE (4).

Células musculares lisas de los vasos

Las CML de los vasos ejercen diversas funciones, como la vasoconstricción y la dilatación en respuesta a los estímulos normales o farmacológicos; la síntesis de colágeno, elastina y proteoglicanos; la elaboración de factores de crecimiento y de citocinas; y la capacidad de emigrar a la íntima y proliferar. Estas células son importantes para la reparación vascular normal y también en los procesos patológicos, como la aterosclerosis. La capacidad migratoria y proliferativa de las CML está regulada normalmente por factores favorecedores e inhibidores del crecimiento celular. Son favorecedores: el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el factor de crecimiento fibroblástico básico, y la interleucina 1. Entre los inhibidores están los heparán sulfatos, el óxido nítrico (NO), factor relajador derivado del endotelio; el interferón γ , y el factor de transformación del crecimiento β (3).

3. Respuesta arterial ante agresores: aumento de rigidez y/o espesor, disfunción endotelial

Una de las respuestas arteriales ante las lesiones parietales es una alteración en la rigidez arterial (RA). Ésta se define como la propiedad de soportar cargas o tensiones sin deformarse o desplazarse excesivamente. Un nivel adecuado de RA permite a las arterias deformarse ante los cambios de presión/flujo que se generan en cada latido, manteniendo elevados los niveles medios de presión arterial (PA), pero reduciendo las variaciones de esta, de manera que la sangre pueda vencer las resistencias vasculares periféricas, a la vez que propagarse con reducida pulsatilidad. De esta manera se da un flujo continuo (sisto-diastólico en lugar de solo sistólico) y ondas de presión y variaciones de diámetro arterial de baja pulsatilidad, lo que aumenta la perfusión periférica y reduce la erosión mecánica de la pared vascular. Los niveles de RA dependen de varios factores, siendo los principales, las características geométricas arteriales (área de sección transversal y espesor parietal), las características intrínsecas de la pared arterial (nivel de viscoelasticidad de la elastina, colágeno, y/o músculo liso) y el nivel de contracción/dilatación del músculo liso vascular, lo que a su vez es influenciado por el funcionamiento de la capa endotelial, el sistema nervioso autónomo, etc

Diversas condiciones se asocian a incremento no-fisiológico de la RA. Dentro de estas la mayoría son las mismas que participan en la génesis y potencian el desarrollo de la aterosclerosis como los antecedentes personales y familiares de HTA, DM, tabaquismo, resistencia a la insulina, obesidad, dislipemia, etc. (5).

Otro mecanismo de respuesta ante la lesión es el engrosamiento de la capa íntima (ej. por hiperplasia y/o por inflamación local) y/o de la capa media arterial. Al respecto, las lesiones vasculares, desde la pérdida de CE a una sencilla disfunción, estimula el crecimiento de las CML y la síntesis asociada de la matriz extracelular (MEC), que por su parte engruesa la capa íntima y/o la capa media. Es decir que el crecimiento de las CML se produce al romperse el equilibrio fisiológico que existe entre la inhibición y la estimulación del crecimiento celular. La reparación completa de la pared vascular lesionada, incluido el endotelio, comprende: 1) migración de CML desde la media a la íntima; 2) multiplicación consecutiva de las células de la íntima, y 3) la síntesis y el depósito de MEC (Fig. 1). Las CML que migran desde la media a la íntima pierden su poder contráctil, aumentan su capacidad para multiplicarse y pueden sintetizar más moléculas de las MEC, lo que se denomina cambio al fenotipo proliferativo-sintético. Las lesiones pueden inducir una intensa proliferación. Las CML de la íntima pueden volver a su estado no proliferativo cuando el endotelio se recupera después de haber sufrido una lesión aguda o cuando desaparece algún estímulo crónico.

Las respuestas "curativas o reparativas" exageradas provocan engrosamiento de la íntima, capaz de causar estenosis u oclusión de los vasos sanguíneos de pequeño o mediano tamaño. El estímulo lesivo inicial puede ser mecánico (ej. re-estenosis post daño mecánico por angioplastia), inmunitario (ej. aterosclerosis del trasplante) o multifactorial (ej. Aterosclerosis).

Por otra parte como fue ya mencionado, la exposición endotelial a un ambiente sanguíneo asociado a FRCV, determina deterioro de las capacidades de las CE, lo que es decir, disfunción endotelial.

4. Enfermedad arterial: Aterosclerosis

La arterioesclerosis es un término genérico que engloba a tres clases de enfermedades vasculares, que tienen en común el engrosamiento y el aumento de rigidez de las paredes vasculares y disfunción endotelial. Entre ellas la arterioloesclerosis que afecta a las arterias pequeñas y las arteriolas, la esclerosis de la capa media o esclerosis de Monckeberg y la ateroesclerosis (3).

La aterosclerosis deriva del griego "Sclerosis" (engrosamiento) y "athere" (acumulación de lípidos). Se la define como una enfermedad inflamatoria y cicatricial crónica, progresiva de inicio en la infancia, ante lesiones a nivel endotelial. Es un proceso multifactorial y dinámico. Se caracteriza por lesiones de la capa íntima (y en ocasiones media) arterial, llamadas "ateromas, placas ateromatosas o ateroscleróticas", que sobresalen hacia la luz de las arterias. Esquemáticamente, en sus estadios iniciales, cada placa ateromatosa corresponde a una lesión elevada con un núcleo grumoso, amarillo y blando, formado por lípidos (principalmente colesterol y ésteres de colesterol), revestido por una cubierta fibrosa de color blanco (Fig 2). Además de la obstrucción del flujo sanguíneo, las placas ateroscleróticas pueden erosionarse, dando potencialmente lugar a una trombosis vascular en el sitio de rotura y/o a una embolización a nivel distal determinada por los contenidos desprendidos de la placa al impactar y ocluir vasos sanguíneos más pequeños; también pueden debilitar la media subyacente y conducir a la formación de una aneurisma (3). La aterosclerosis es la principal causa de morbilidad y mortalidad en Uruguay, y globalmente a nivel mundial. La formación de las lesiones vasculares se inicia en la niñez y avanza más rápidamente en presencia de FRCV (5).

Lesión endotelial

Como fue mencionado, se entiende por DE a estados en que existe alteración de las CE. Las CE cuando se encuentran afectadas muestran mayor permeabilidad, alteración en la expresión de

genes, y adhesión de leucocitos induciendo una superficie trombogénica y anormalmente adhesiva para las células inflamatorias (3).

Sobre el endotelio normal comienzan a actuar desde la infancia los FRCV a los que se expone el individuo, generando paulatinamente estados de DE. Esta es la piedra angular de la respuesta a la lesión. La pérdida de endotelio debido a cualquier tipo de lesión, da lugar a un engrosamiento de la íntima, en sus estadios iniciales producto tanto de la inflamación allí existente como de los propios mecanismos de reparación que se ponen en marcha. Las primeras lesiones comienzan en la infancia en sitios en los que el endotelio se encuentra íntegro desde el punto de vista estructural, pero que la exposición a agresores les determina el inicio de daño funcional (3).

Fisiopatología

La progresión de la DE se debe a la interacción de las lipoproteínas modificadas, los macrófagos derivados de los monocitos y los linfocitos T con los constituyentes celulares normales de la pared arterial (Fig. 3). La aterosclerosis se produce a partir de los siguientes fenómenos patogénicos:

- 1) Activación endotelial y DE que generan aumento de la permeabilidad vascular, adhesión de leucocitos y superficie protrombótica.
- 2) Acumulación de lipoproteínas, en especial de baja densidad (LDL) y sus formas oxidadas en la pared arterial.
- 3) Adhesión de monocitos al endotelio, seguida de su migración a la íntima y su transformación a macrófagos y finalmente a células espumosas.
- 4) Adhesión de plaquetas a las zonas parietales lesionadas.
- 5) Liberación de factores desde las plaquetas activadas, los macrófagos y las células de la pared vascular, que provoca una captación de CML a partir de la media o de sus precursores circulantes.
- 6) Proliferación de las CML y producción de MEC.
- 7) Acumulación de lípidos a nivel extra e intracelular en los macrófagos y las CML.
- 8) Apoptosis y Necrosis.
- 9) Calcificación.
- 10) Angiogénesis.
- 11) Remodelación arterial.
- 12) Ruptura de la capa fibrosa.
- 13) Trombosis.

Este proceso aterosclerótico resulta en cambios en la estructura y la función del árbol arterial. Existen cambios funcionales tempranos como la pérdida de la dilatación dependiente del endotelio y un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial

que predisponen a la inflamación, la vasoconstricción, agregación plaquetaria y el incremento de la permeabilidad vascular.

La DE se inicia desde un desbalance de los mediadores que activan y mantienen la función del endotelio antitrombótica, anticoagulante y ateroprotectora, en el que se sobrepasa la capacidad de lograr una homeostasis vascular produciéndose nuevos factores con función predominante protrombótica, proinflamatoria y procoagulante. Se destaca el rol de las moléculas de adhesión celular en la inflamación, éstas aumentan las áreas de endotelio lesionado y colaboran con la unión y migración de los monocitos facilitando la oxidación de las LDL y su conversión en células espumosas, la raíz de las lesiones ateroscleróticas. A su vez de acuerdo a las condiciones locales del flujo que soporta el endotelio, se modifica el programa genético en zonas de mayor turbulencia, sobre todo en las bifurcaciones asentando las lesiones a este nivel, una vez que aumentan de tamaño aumentan la perturbación local del flujo. Esta es la razón por lo cual a pesar de ser la aterosclerosis una enfermedad "sistémica", las principales lesiones ateromatosas se localizan en sitios específicos y estereotipados (ej. bulbo carotídeo, bifurcación femoral). En las zonas lesionadas ocurre recambio celular y apoptosis inducidas por los factores generados en la disfunción. Otro mecanismo muy importante en la génesis de la DE es el aumento del estrés oxidativo y la consiguiente formación a favor de agentes oxidantes, radicales libres y ROS, más el desacoplamiento de la NOS que genera superóxidos en lugar de NO, lo que conlleva a la apoptosis y el estado procoagulativo que colabora a la aterogénesis (3).

5. Método

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica mediante la utilización de varias fuentes documentales en las bases de datos nacionales (Timbó) e internacionales (PubMed-Medline, Scielo, Cochrane). La palabra clave utilizada fue "aterosclerosis" en combinación con los FRCV "diabetes mellitus", "dislipemia", "hipercolesterolemia familiar", "exposición a tóxicos", "exposición a drogas", "tabaquismo", "alteraciones nutricionales", "hipertensión arterial", "sedentarismo" en la infancia y la adolescencia. Se escogieron los filtros de edad entre 0 a 20 años, y especie humana.

Se establecieron como criterios de selección que fueran artículos originales publicados desde el año 2000, en inglés y español. Se completó el número de artículos utilizando las referencias proporcionadas en los artículos seleccionados mediante la búsqueda informatizada. Todos los autores estaban de acuerdo con la estrategia de búsqueda.

Se escogieron sólo los estudios con resultados significativos para determinar cuáles eran los FRCV asociados con la génesis de la aterosclerosis en la propia infancia y con las consecuencias en la vida adulta.

6. Aterosclerosis en niños

Génesis

La evidencia indica que la aterosclerosis comienza en la infancia con la acumulación de lípidos en la íntima de las arterias para formar estrías grasas, considerándose un proceso reversible en esta etapa. En determinados sitios arteriales se produce una acumulación mayor de lípidos, desarrollando luego un capa fibromuscular para dar lugar así a una placa fibrosa (5).

Se sabe además, que cualquier tipo de lesión que se produce en la edad pediátrica (estrías grasas) puede ser transformado a mayor edad en otro tipo de lesión que se localizará en el mismo sitio anatómico (placas fibrosas en adultos jóvenes y personas de mediana edad) (5).

Casi todos los niños tienen al menos algún grado de estrías grasas con placas ateroscleróticas presentes en las arterias coronarias durante la adolescencia (5). Las primeras evidencias surgieron de autopsias a jóvenes soldados fallecidos en combate. En 65 de 140 soldados (46%) con edad media de 28 años fallecidos en la Primera Guerra Mundial (1914-1918) se encontraron placas ateroscleróticas coronarias. En 105 de 300 soldados (35%) con edad media de 22 años fallecidos en la guerra de Corea (1950-1953) se identificaron lesiones coronarias no oclusivas y en 77% signos de enfermedad aterosclerótica (EA). Similares resultados existieron en soldados fallecidos en la guerra de Vietnam (1959-1975) (5).

Asociación de FRCV en la génesis de la aterosclerosis en niños

Dado que las enfermedades cardiovasculares (CVs) se asocian a la presencia de FRCV, y que la prevalencia de estos factores ha ido en aumento entre los niños y adolescentes en los últimos años, es que se espera para los próximos tiempos un enlentecimiento en las tasas de descenso de las enfermedades CVs.

A continuación se describen hallazgos que han permitido evidenciar que la presencia de cambios arteriales asociados a aterosclerosis en la propia infancia se asocia con la presencia de FRCV tradicionales en la vida intrauterina o en la propia niñez o adolescencia.

Al respecto, el Bogalusa Heart Study es un estudio epidemiológico de largo plazo que ha evaluado la presencia de FRCV desde el nacimiento hasta la edad de 38 años en una población bi-racial (65% de blancos y el 35% negros). Desde 1973 se han llevado a cabo en niños una serie de estudios los cuales concluyen que los FRCV (Índice de masa corporal (IMC), PA, y las concentraciones séricas de CT, triglicéridos, LDL, y HDL) se encuentran fuertemente asociados con la extensión de las lesiones en la aorta y las arterias coronarias en estos niños estudiados. El efecto de múltiples factores de riesgo sobre la extensión de la aterosclerosis era bastante evidente. Los sujetos con mayor cantidad de FRCV tenían mayor superficie intimal cubierta de estrías grasas tanto en la arteria aorta, como en las arterias coronarias. Se observó que todas las personas en los grupos de edad estudiados tenían estrías grasas en la aorta, en contraste, la prevalencia de estrías grasas en las arterias coronarias aumentó con la edad.

La extensión de las lesiones ateroscleróticas se correlaciona positiva y significativamente con el IMC, la PA sistólica, la PA diastólica, las concentraciones séricas de CT, colesterol LDL y de triglicéridos en suero. En definitiva este estudio fue el primero que permitió vincular a los FRCV presentes en la infancia con la presencia de alteraciones arteriales en esta propia etapa. (6)

A continuación se analizarán de manera particular diferentes FRCV, y su asociación con cambios arteriales precoces.

Tabaquismo pasivo y/ activo

El tabaquismo es una enfermedad adictiva crónica con frecuentes recidivas y la primera causa de muerte evitable en el mundo. Es uno de los principales FRCV, especialmente de enfermedad vascular aterosclerótica coronaria y no coronaria. El tabaquismo pasivo, sobre todo en el niño, es un problema importante de salud pública dadas las consecuencias deletéreas de la inhalación pasiva del humo del tabaco que son máximas durante la infancia y no afectan sólo a la esfera respiratoria, sino que actualmente se sabe que produce lesiones intimaes arteriales (7). El consumo de tabaco tiene impacto en todas las fases de la aterosclerosis, desde las más iniciales, que conducen a la DE, aumento de RA y alteraciones del CIMT, hasta los eventos clínicos agudos. Tanto la exposición ambiental (pasiva) como la activa predisponen a la enfermedad CV, dando lugar a un incremento de la inflamación, la trombosis, la oxidación del colesterol LDL y el estrés oxidativo. Se considera que el consumo de tabaco es el FRCV de enfermedad periférica prevenible, tanto en varones como en mujeres. (8).

El efecto del monóxido de carbono y nicotina generan daño CV a través de inducción de un estado de hipercoagulación, aumento del trabajo cardíaco, vasoconstricción coronaria, liberación de catecolaminas, alteración del metabolismo de los lípidos y DE. (9)

El monóxido de carbono en la sangre se une a la hemoglobina y da lugar a la carboxihemoglobina, que desplaza las moléculas de oxígeno, con lo que se reduce su concentración y se produce la consiguiente hipoxemia. La hipoxemia modifica los sistemas enzimáticos que regulan la respiración celular y favorece en primer lugar la DE y el desarrollo desde la infancia de la aterosclerosis. (10)

Los efectos pro-aterogénicos y alteraciones funcionales del endotelio que se han encontrado en fumadores activos también se observan en los fumadores pasivos. (11)

Alteraciones nutricionales

La obesidad infantil es común en los países de altos ingresos, y su prevalencia está aumentando en los países en desarrollo. Numerosos estudios han relacionado la obesidad con el desarrollo acelerado de las estrías grasas y placas fibrosas en la infancia. Varios informes han sugerido que el peso al nacer y el peso después del nacimiento son determinantes claves para el desarrollo de un perfil con riesgo CV, y otros creen que es muy importante a su vez el impacto de los patrones de adiposidad infantil con la edad en el fenotipo arterial. La adiposidad se evaluó mediante la identificación de los niños que eran obesos o con sobrepeso al nacer y en momentos específicos (2, 6 y 10 años de edad); se encontró una asociación entre la presencia de estos FRCV y alteraciones en las mediciones vasculares, como por ejemplo mayores niveles de colesterol, triglicéridos, proteína C reactiva e interleucina 6. Por otro lado los niños obesos presentaron mayores tasas de aumento de tamaño del corazón, flujo sanguíneo hiperémico y diámetros de las grandes arterias. (12)

En varios estudios los adolescentes y jóvenes con obesidad leve y moderada demostraron valores de masa cardíaca aumentada (relacionada con la altura del cuerpo o superficie) que los jóvenes con IMC normal. Al igual que en los adultos, estos informes describen una relación positiva entre la gravedad de la obesidad en la adolescencia y juventud y el tamaño del ventrículo izquierdo. Los resultados en niños y adolescentes obesos indican características anatómicas similares, así como hallazgos subclínicos tempranos de disfunción ventricular. La obesidad comienza a preocupar por su presentación cada vez más temprana, incluso durante los años pediátricos, los jóvenes obesos muestran una mayor incidencia de HTA,, disfunción vascular periférica, y aterosclerosis en comparación con sus pares no obesos. (13)

Como se ha estudiado, la obesidad asocia modificaciones arteriales, tales como aumento de prevalencia de ateromatosis, RA y DE, y produce una aceleración del proceso de aterosclerosis. En Uruguay se realizó una revisión sobre la asociación de la obesidad en niños y adolescentes con los cambios arteriales, donde el objetivo del trabajo fue caracterizar el estado funcional y estructural del sistema arterial en esta etapa de la vida. Participaron 224 niños y adolescentes (93 de sexo femenino), asintomáticos de 4-15 años, que presentaron normopeso ($n = 142$, pIMC 15) u obesidad ($n = 82$, pIMC 97). Los criterios de exclusión fueron presentar comorbilidades crónicas. No se observaron diferencias en la distribución por edad, sexo y talla corporal entre ambos grupos. Además no existieron diferencias significativas en la frecuencia cardíaca. Los niños y adolescentes obesos presentaron mayores cifras de PA sistólica periférica y mayor prevalencia de HTA, dislipemia y sedentarismo. Dentro de las características arteriales estructurales y funcionales de ambos grupos los niños con obesidad presentaron mayores niveles de PA sistólica y de pulso en la aorta ascendente, así como mayor espesor intima-media carotídeo (CIMT) y rigidez aórtica. (14)

Por otra parte, se ha estudiado la asociación entre bajo peso al nacer (para adecuada edad gestacional) y deterioro vascular, ya que en este grupo se ha observado mayor incidencia de enfermedades crónicas. Se postula que los mecanismos metabólicos a los que recurre el feto dentro del útero para adaptarse a la malnutrición persistente pueden ser adversos en la vida posnatal, ya que pueden causar modificaciones en las concentraciones de insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I y la hormona de crecimiento, entre otros. Varias investigaciones sugieren que existe una relación inversa entre el peso al nacer y la propensión a morir de enfermedad CV durante la edad adulta. Al respecto, ha sido establecido que la malnutrición fetal parece acelerar el desarrollo de HTA, hiperinsulinismo y perfil lipídico anormal asociados con DM 2 e incluso con la muerte cardiovascular precoz. (2)

En cuanto a la lactancia materna, se ha visto que la misma tiene un efecto protector frente a los problemas cardiovasculares. Es una práctica que se recomienda desde las instituciones sanitarias nacionales e internacionales, debido a los beneficios que reporta para la salud, tanto del lactante como de la madre. La misma se establece desde el primer día después del parto y de manera exclusiva durante los primeros 6 meses, extendiendo dicha práctica hasta los primeros 2 años de vida. Los beneficios de la misma resultan de la riqueza de sus componentes cualitativos y cuantitativos, así como de la imposibilidad de replicar totalmente su composición de forma artificial. La lactancia materna se asocia con un sinnúmero de beneficios, incluyendo la menor incidencia de obesidad en la infancia y en la adolescencia, así como una PA y colesterolemia más reducida en la edad adulta. La PA baja de un modo significativo (un poco más de 1 mm Hg

en la sistólica) en los adultos alimentados con leche materna durante su lactancia, en comparación con aquellos no amamantados.

Si se observa de un modo general, se concluye que la lactancia materna previene la obesidad infantil, la hipertensión materna y reduce el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Se puede afirmar, por un lado, que la lactancia materna al prevenir la obesidad infantil disminuye el riesgo de obesidad en la edad adulta. Por otro lado, la lactancia materna previene la HTA y las enfermedades CVs de las madres que la practican. Así se confirma que la lactancia materna afecta positivamente a la salud de la población durante todas las etapas de la vida. (15)

Otro de los factores encontrados involucrados en la etiología de la aterosclerosis es la desnutrición en niños, definida por la OMS como un peso para la edad entre 2 y 3 puntuaciones zeta por debajo de la mediana de los patrones de crecimiento infantil. En la etiopatogenia de la aterosclerosis en los individuos desnutridos, se encuentra como uno de los factores que participan en el proceso, a la alteración en el metabolismo de los lípidos, el cual se evidencia por la modificación en la distribución relativa de los lípidos plasmáticos. Un estudio descriptivo realizado en Colombia, en el cual se analizaron 43 niños, 26 con desnutrición aguda y 17 con adecuado peso para la talla destaca como resultado que los niños con desnutrición aguda grave, especialmente tipo kwashiorkor, presentan concentraciones más bajas de colesterol HDL, y más altas de triglicéridos, con un índice aterogénico elevado que los expone a desarrollar aterosclerosis. Estos niños con alteraciones de los lípidos circulantes y sometidos a tratamientos de recuperación nutricional, que propician crecimiento compensatorio, tienen un mayor riesgo aterogénico y más alta probabilidad de sufrir enfermedades crónicas asociadas a síndrome metabólico en años posteriores.(16)

Diabetes mellitus

La DM es la enfermedad endocrino metabólica más frecuente en la infancia y la adolescencia. Es una enfermedad crónica que se asocia con muchas complicaciones graves, en particular cardiovasculares debidas a enfermedades microvasculares. (17)

Los pacientes con DM1 presentan un elevado riesgo para desarrollar aterosclerosis precoz y extensa, siendo la hiperglucemia crónica uno de los principales factores implicados en su aparición. El tratamiento insulínico intensivo permite enlentecer la formación de la placa de ateroma en estos pacientes y disminuye el riesgo de enfermedad CV clínica durante la vida adulta. El control estricto de la glucemia desde el momento del diagnóstico es una medida prioritaria en la prevención de la enfermedad macrovascular, incluso en los pacientes pediátricos, que con frecuencia presentan un control metabólico subóptimo. (18)

Se realizaron diversos estudios para comprobar la relación de la DM como factor de riesgo para la aterosclerosis en niños y jóvenes, entre ellos una investigación destinada a estudiar la DE, la RA y determinar la asociación con la disfunción ventricular diastólica en niños con DM1. En este estudio, analizaron un total de 42 pacientes sin complicaciones diabéticas (edad media: 13,21 años) y 40 sanos (edad media: 13,07 años). En sus resultados se destacan la presencia de DE y aumento de la RA en pacientes pediátricos diabéticos, cuyas complicaciones todavía no se han desarrollado, y se demostró la correlación entre la presencia de DM1 y el aumento de DE, RA y disfunción diastólica del ventrículo derecho e izquierdo. (19)

En otro estudio, en el que se evaluó el CIMT en sujetos jóvenes con DM1 (N= 402) comparados con los sujetos controles (N= 206), agrupados por edad, sexo y raza (edad media, $18,9 \pm 3,3$ años), se proporcionó evidencia que el CIMT aumenta en jóvenes con DM1 en comparación con controles sanos y que ésta diferencia no se explica por la presencia de otros FRCV (20).

Por otra parte se encontró una asociación significativa entre las cifras medias de glucemia y el valor del CIMT en un estudio observacional de casos y controles realizado en el Hospital Clínico de Valencia, donde se evaluaron niños con DM con edades de $12,9 \pm 2,8$ años (con tiempo de evolución de la DM mayor a 1 año y al menos 3 o 4 determinaciones de hemoglobina glicosilada por año de evolución) y de $12,7 \pm 2,3$ años en el grupo control. (21)

Con respecto a la resistencia a la insulina y cambios ateroscleróticos en la infancia se llevó a cabo un estudio de casos y controles, en el cual se midió el CIMT en niños con sobrepeso y obesidad en comparación con un grupo control con normopeso; seleccionados de la consulta externa de Pediatría (Unidad de Endocrinología del Hospital Universitario en Konya, Turquía). Como resultado se destaca que no se encontró asociación de las cifras de glucosa en ayunas pero sí en las cifras de la insulina en ayunas con el CIMT en niños con obesidad. Por lo tanto, estos datos apoyan la idea de que la resistencia a la insulina puede tener un papel en el desarrollo de los primeros cambios vasculares ateroscleróticos estructurales en niños con obesidad.

Se demostró que los índices de sensibilidad a la insulina derivadas de muestras en ayunas y los niveles basales elevados se asociaron significativamente con un aumento del CIMT. (22)

Si bien la DM en sí misma es reconocida como factor que aumenta el riesgo de aterosclerosis precoz, en nuestra búsqueda bibliográfica no encontramos unanimidad en los resultados en cuanto a la asociación de DM con cambios ateroscleróticos tempranos.

Dentro de la bibliografía en la que no se hallaron evidencias suficientes de ésta asociación, destacamos un estudio en el cual se estudiaron niños y adolescentes con DM1 comparados con no diabéticos con similares edades, altura y peso donde los primeros no mostraron mayores alteraciones en la masa y función cardíaca, o cambios ateroscleróticos tempranos en los primeros años de evolución de la enfermedad. (23)

En otro estudio se evaluaron 52 niños y adolescentes (3-18 años) con DM1 sin complicaciones y 43 controles sanos agrupados por edad y género, en ellos se valoró la aterosclerosis temprana en niños y adolescentes con DM1, como resultado no se encontró correlación entre el CIMT y la evolución de la DM. (24)

Hipertensión arterial

La visión de la HTA en el niño ha variado en los últimos años, a partir del conocimiento de que la HTA del adulto tiene sus orígenes en la infancia. La PA del niño varía de acuerdo con la edad, el sexo y la talla. Los niños con mayor peso y talla tienen presiones más elevadas que los niños de la misma edad con talla y peso inferior. La talla parece ser el indicador más sensible relacionado con la PA, independientemente de la edad cronológica (25)

Investigaciones científicas afirman que los niños hipertensos presentan un CIMT por encima de lo normal (más de 2 veces la desviación típica). Así mismo se observa que los niños hipertensos presentan más frecuentemente mayor RA que los niños con PA normal. (26)

En el estudio "Blood Pressure and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Children and Adolescents: The Role of Obesity", se analizaron las posibles correlaciones entre el CIMT, la clínica y la medida ambulatoria de PA en 24 horas, en niños y adolescentes obesos y no obesos. También se estudiaron los parámetros que podrían influir en el CIMT y las variables que podría tener un efecto independiente. La población del estudio consistió en niños y adolescentes quienes presentaban PA clínica por encima del percentil 95 para su edad, sexo y altura, en más de 3 visitas diferentes. Dentro de los resultados del estudio se destaca: el grupo de obesos tenía una media significativamente mayor de CIMT que el grupo no obeso. La PA media sistólica y del pulso, fueron correlacionados positivamente con el CIMT tanto de la arteria carótida común y carótidas internas. Además el CIMT de las arterias carótidas comunes se correlacionó positivamente con el IMC, encontrándose un aumento lineal en el CIMT con mayor IMC, y los parámetros del MAPA. Este estudio proporciona evidencia significativa de la presencia de lesiones vasculares en niños y adolescentes obesos, donde se correlacionó positivamente con la

edad, los valores de PA, el percentil del IMC y el IMC propiamente dicho, pero sólo la edad y la obesidad eran factores pronósticos independientes del CIMT. (27)

Otro estudio analizó las consecuencias cardíacas y vasculares de la pre-HTA en jóvenes. Analizaron un total de 723 pacientes, con edad media de 18 años, de los cuales el 60% era población no caucásica, 34% hombres y 29% DM2. Los participantes fueron sometidos después de 10 horas de ayuno a la toma de medidas antropométricas, PA, datos de laboratorio y RA. También se realizó ecocardiograma, ecografía de arterias carótidas, y valoración de la actividad física realizada durante 7 días. Este estudio proporciona evidencia que demuestra que las anormalidades significativas en las medidas cardíacas y vasculares pueden ser identificados en los jóvenes con pre-HTA (aumento de la masa ventricular izquierda, CIMT, la RA y disminución de la función diastólica). También se observó que la pre-hipertensión fue un predictor independiente de daño de órgano diana, incluso después de ajustar por la presencia de FRCV, incluyendo el IMC y la presencia de DM2. Esto sugiere que incluso una leve elevación de la PA es una etiología importante para el daño de órgano diana. Estos datos proporcionan apoyo adicional para el argumento de que la PA está teniendo un efecto importante en el sistema cardiovascular en adolescentes y adultos jóvenes, incluso con solamente una modesta elevación de la PA (por encima del 90^o%). (28)

Sedentarismo

La actividad física es un factor protector de coronariopatía en adultos y tiene una relación dosis-respuesta, en donde el aumento de la misma disminuye el riesgo de enfermedad CV. Varios trabajos en pacientes con coronariopatías sometidos a un entrenamiento de resistencia aeróbica demostraron que pueden reducir la morbilidad y mortalidad. Se observó que los adultos comprometidos con una actividad física regular tienen un nivel mayor de colesterol HDL que los sedentarios, mejoran la sensibilidad a la insulina y la HTA. (29)

Acerca de las evidencias del sedentarismo como un factor de riesgo para la aterosclerosis temprana se realizó estudio transversal donde se reclutaron una muestra de 414 adolescentes y jóvenes no obesos, sanos sin la participación activa en los deportes o cualquier ejercicio regular, de edades comprendidas entre 18 y 35 años. Caracterizaron el estado sedentario mediante cuestionarios. El estudio demostró que la inactividad física podría ser el criterio principal para la identificación temprana de FRCV. Se evidenció un hallazgo que sugiere una tendencia hacia las lipoproteínas aterogénicas más que lipoproteínas de protección en los varones sedentarios que tenían parámetros antropométricos normales.(30)

En otra investigación fueron evaluados 260 niños y 237 niñas con edades entre 10 y 18 años. El nivel de actividad física fue estimado a través del recordatorio propuesto por Bouchard. (31)

Los resultados del presente estudio refuerzan la evidencia de la relación entre un estilo de vida físicamente inactivo y los hábitos alimentarios inadecuados con los factores de riesgo para aterosclerosis, en especial el aumento del CT y el LDL-C en los adolescentes de sexo masculino, y el consumo de grasas saturadas con LDL-C, en ambos sexos. (32)

Consistente con estos resultados, Bouziotas et al. evaluaron 210 adolescentes y revelaron que, cuando se compararon los parámetros de estilo de vida, aptitud cardiorrespiratoria, grasa corporal, consumo de grasas y nivel de actividad física, sus resultados demostraron que solamente el nivel de actividad física se asoció significativamente a los FRCV. (33)

Un estudio analizó 2328 adultos jóvenes (Edad: 26-36 años) australianos (49,4 % hombres) con el objetivo de investigar la asociación entre el sedentarismo y la RA en adultos jóvenes. Realizaron la medición de RA de la arteria carótida y la actividad física se evaluó mediante cuestionarios. Llegaron a la conclusión que existe asociación negativa entre actividad física y RA y asociación positiva entre sedentarismo y RA en el adulto joven, con independencia del resto de la actividad física realizada. La cantidad de horas de estar sentado el fin de semana comparado con los días de la semana, mostró un mayor valor predictivo de RA y de otros factores de riesgo cardiometabólicos. (34)

Dislipemia

La importancia de los valores sanguíneos de CT y colesterol LDL ha llevado a la aceptación de la hipótesis lipídica en la génesis de la aterosclerosis. En la actualidad, se han identificado una serie de factores que pueden iniciar o contribuir al desarrollo de la arteriosclerosis, entre los que cabe destacar la lipoproteína A. Las propiedades de la lipoproteína A indican que puede contribuir al desarrollo de la aterosclerosis por dos mecanismos, el proaterogénico y el protrombótico/antifibrinolítico. Diversos estudios han demostrado que valores elevados de lipoproteína A se asocian con un mayor riesgo de enfermedad CV y presentan un factor de riesgo independiente para esta enfermedad.

En un estudio realizado a 98 niños (44 niñas) de 6 y 7 años, en el cual se determinaron el CT, triglicéridos, HDL, LDL, lipoproteína A, dímero-D, fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno, se encontró que los niños con antecedentes de enfermedad CV en padres o abuelos presentaron concentraciones más altas de lipoproteína A, aunque sin significación

estadística. Se encontró además una correlación positiva y significativa entre los valores de lipoproteína A y de LDL y una correlación negativa y significativa con el peso.(35)

En otra investigación realizada a 372 adolescentes de entre 13 y 15 años, se encontró que casi la cuarta parte tenía el CT límite y alto, y más de la tercera parte presentaron los TG en el rango límite alto y alto (siendo la alteración lipídica observada con mayor frecuencia) con predominio de ambas alteraciones en el sexo femenino.

Algunos investigadores señalan que cifras de CT > 180 mg/dL (4,66 mmol/L) en la niñez, son predictivas de CT > 240 mg/dL (6,22 mmol/L) en la edad adulta. La hipertrigliceridemia se relaciona con la obesidad, y se asocia con una producción endógena incrementada de lipoproteínas de muy baja densidad. (35)

Un estudio realizado a 99 niños (65 niños con FRCV (45 obesos, 20 dislipémicos) y 34 controles), analizó diversos índices de rigidez arterial de la carótida común mediante ultrasonografía Doppler de alta resolución. En los pacientes dislipémicos se constató diferencias significativas en la compliance arterial respecto a los controles ($p < 0,05$). No hubo diferencias significativas en el grosor íntima-media entre grupos.

No cabe duda 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 sanos. (36)

La dislipidemia está en todos los estratos de la clasificación nutricional incluyendo el normal y el delgado, por lo que se hace necesario investigar, además, acerca de los hábitos alimentarios, la actividad física y los antecedentes familiares, en busca de factores de riesgo para la presencia de la dislipidemia.(35)

Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una de las enfermedades hereditarias más frecuentes, afectando a unas 10 millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por niveles elevados de c-LDL y por una elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular prematura.

La HF se origina por mutaciones en el gen que codifica el receptor de c-LDL. (37). Es una enfermedad genética de gravedad, que invalida y acorta la vida a los pacientes que la padecen. (38)

En la HF, la concentración elevada de colesterol de las LDL desde el nacimiento produce depósito lipídico en la pared arterial, que puede medirse mediante CIMT. (39)

Los niños afectados HF son un grupo con un riesgo importante de depósito de lípidos en la pared arterial debido a su elevada concentración de colesterol de las LDL desde el nacimiento. La medición del CIMT puede ser un parámetro útil para valorar la progresión de la aterosclerosis y así poder tener un criterio más para determinar cuándo debe iniciarse el tratamiento farmacológico en el sujeto con HF. (39)

En el año 2008 en el Hospital Infantil La Fe, Valencia, España se realizó un estudio experimental que incluyó 89 sujetos, 44 varones y 45 niñas, de 2 a 19 años afectados de HF que no recibían tratamiento farmacológico. En cada sujeto se determinaron el CIMT así como las concentraciones de colesterol y sus fracciones, los triglicéridos, la apolipoproteína A-I y la B, y los factores de riesgo endotelial (homocisteína y proteína C reactiva). El CIMT se midió en ambas carótidas a 1 cm del bulbo. Las medidas del CIMT se tomaron en ambas arterias (derecha e izquierda) y se calculó el valor medio. Se identificó el bulbo carotideo y se estudió el segmento de la carótida común de 1 a 2cm proximal a este. Se realizaron 3 mediciones en cada una y luego se obtuvo la media de éstas. La imagen se centró sobre la pared posterior del vaso, en corte longitudinal. Mediante el análisis de regresión múltiple se comprobó que sólo la edad se asocia al CIMT, aunque con una significación estadística débil ($t \frac{1}{4} 2,00$; $p \frac{1}{4} 0,049$). Según este modelo de análisis, por cada año de edad aumenta el valor del CIMT en 0,005mm (IC del 95%:0,000–0,010), y se observa un doble comportamiento: hasta los 12 años el incremento del CIMT es de 0,002mm por año (IC del 95%: $_{-}0,007$ –0,010) y desde esa edad es de 0,013mm por año (IC del 95%: $_{-}0,023$ –0,049). En los sujetos con HF el CIMT aumenta con la edad (0,002mm anuales) y sobre todo a partir de los 12 años (0,013 mm por año), independientemente del sexo y de las variables analíticas de riesgo cardiovascular. Por otra parte, la incorporación del CIMT a la práctica clínica de control periódico permitirá tener un elemento más para decidir el momento ideal de inicio del tratamiento farmacológico ante incrementos desmesurados del CIMT para su rango de edad. (39)

Estudios de cohortes realizados en adultos han demostrado que el CIMT en adultos jóvenes (de 24 a 39 años) se correlaciona con los factores de riesgo (cLDL, IMC, PA y hábito tabáquico) en la infancia y la adolescencia. (40) El CIMT también tiene un valor como parámetro cuantitativo que indica la progresión de una lesión y, por tanto, tiene también un carácter evolutivo. (39)

Exposición a tóxicos ambientales

En Ecuador se llevó a cabo un estudio con el fin de investigar la hipótesis de que vivir cerca del tráfico urbano pesado (una medida aproximada de la exposición a contaminantes del tráfico), promueve la remodelación arterial en niños sanos, detectable como un mayor valor de CIMT. Además, se investigó si la proximidad residencial al tráfico urbano pesado se asocia con aumento de la inflamación sistémica evidenciado por la proteína C reactiva y niveles de interleucina 6 en suero. En el estudio se examinó la asociación entre la exposición a largo plazo al tráfico con el CIMT en 287 niños sanos que tenían entre 7 y 12 años de edad. Fueron excluidos de la participación quienes tenían antecedentes de enfermedad CV, dislipemia, DM u otras enfermedades crónicas o infecciosas graves (por ejemplo, tuberculosis, el VIH / SIDA), quienes vivían en un hogar con fumadores en interiores o si otro niño de su hogar ya estaba inscripto en el estudio. La proximidad residencial y la distancia ponderada a la densidad del tráfico fueron utilizados como marcadores de proximidad para exposición a la contaminación del aire relacionada con el tráfico. Este estudio fue el primero en demostrar que a largo plazo la proximidad residencial (<100 metros) a las carreteras de mucho tráfico promueve la remodelación arterial detectable en los niños. Esto es importante porque incluso pequeños pero progresivos aumentos de engrosamiento arterial que comienzan en la infancia debido a la exposición a contaminantes del aire podría potencialmente conducir a la progresión temprana a la aterosclerosis clínica y sus secuelas asociadas. (41)

Exposición a drogas: alcohol y cocaína

Dada la importancia y sobre todo la alta incidencia del uso de drogas a edades más temprana, se revisaron varios estudios buscando como influyen estas en la EA.

Se analiza la influencia del alcohol, el que se puede valorar mediante los niveles de gamma-glutamyl-transferasa (GGT) indicador indirecto y reflejo de daño orgánico producido por consumo de alcohol crónico. En un estudio se vio que los sujetos con enfermedad coronaria, es decir un proceso de aterosclerosis inflamatoria crónica, tienen un aumento significativo de la actividad de la GGT sérica. Los niveles séricos de GGT mostraron correlaciones positivas con el consumo de alcohol, la complejidad coronaria y triglicéridos con un valor $p < 0,001$ cada uno. Por lo tanto resulta que los niveles séricos de GGT se consideran un biomarcador potencial de la enfermedad coronaria. (42)

El presente estudio investigó la relación entre los niveles de GGT y la cantidad de placas coronarias en adultos jóvenes que presentaban aterosclerosis coronaria detectada por angiografía. Los niveles de GGT fueron significativamente mayores en los pacientes con formación de placa coronaria que en los controles. También se correlacionaron positivamente con el número de placas; niveles de proteína C-reativa, hemoglobina A1c, ácido úrico y

triglicéridos. Se concluye que la GGT es un marcador barato y fácilmente disponible que proporciona la estratificación del riesgo adicional más allá de la proporcionada por los factores de riesgo convencionales para predecir cargas de placa coronaria y estructuras de la placa en jóvenes adultos. (43)

En el siguiente artículo se estudio la exposición prenatal a la cocaína. La exposición a la droga en la vida intrauterina provoca una reprogramación de la reactividad vascular, lo que lleva a un mayor riesgo de HTA y cardiopatía isquémica dada la influencia de la droga en los grandes vasos de resistencia. Se ha visto que la exposición a cocaína genera una PA persistentemente elevada durante la primera y segunda infancia.

Se destaca que la cocaína prenatal afecta predominantemente la descendencia masculina, y concuerda con estudios anteriores que muestran que la descendencia femenina es menos sensible al desarrollo de HTA causada por insultos prenatales adversos. Se demostró además que los niveles de cocaína fetales generan un aumento de la susceptibilidad del corazón a la isquemia y lesión por reperfusión en varones adultos, no constatándose dicho hallazgo en el sexo femenino. Múltiples mecanismos están involucrados en la programación fetal, en este estudio se observó que la cocaína causó una disminución significativa en la sensibilidad barorrefleja en el sexo masculino. En consonancia con este hallazgo, estudios previos han demostrado que la cocaína suprime y deteriora el control barorreflejo de la presión arterial. (44).

7. Conclusiones

En el presente texto se realizó una revisión sistemática que incluyó 40 artículos que cumplieron con los criterios antes mencionados. Se analizaron las características fundamentales de la estructura y función arterial, así como los cambios vasculares ocurridos ante la presencia de aterosclerosis. Se encontró evidencia de que la enfermedad aterosclerótica comienza desde la infancia y que además su desarrollo y potenciación se encuentra íntimamente relacionado con la exposición a FRCV.

En la mayoría de los estudios se demostró como la presencia de FRCV influye significativamente en la aterosclerosis temprana, con cambios a nivel arteriales que se evidencian a través de la DE, aumento de RA y del CIMT.

En nuestro país la enfermedad CV es una de las principales causas de morbi-mortalidad, en los últimos años las autoridades sanitarias han dirigido diversos esfuerzos a la prevención de las enfermedades CV centrándose en el control y diagnóstico precoz de los FRCV. Se considera

primordial el control de diversos factores que inciden en el desarrollo de los individuos durante el embarazo, así como también el control y la detección temprana de estos FRCV desde la infancia, por la implicancia pronostica a futuro en la vida adulta del individuo y a nivel sanitario en nuestro medio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses en conflicto.

Figuras

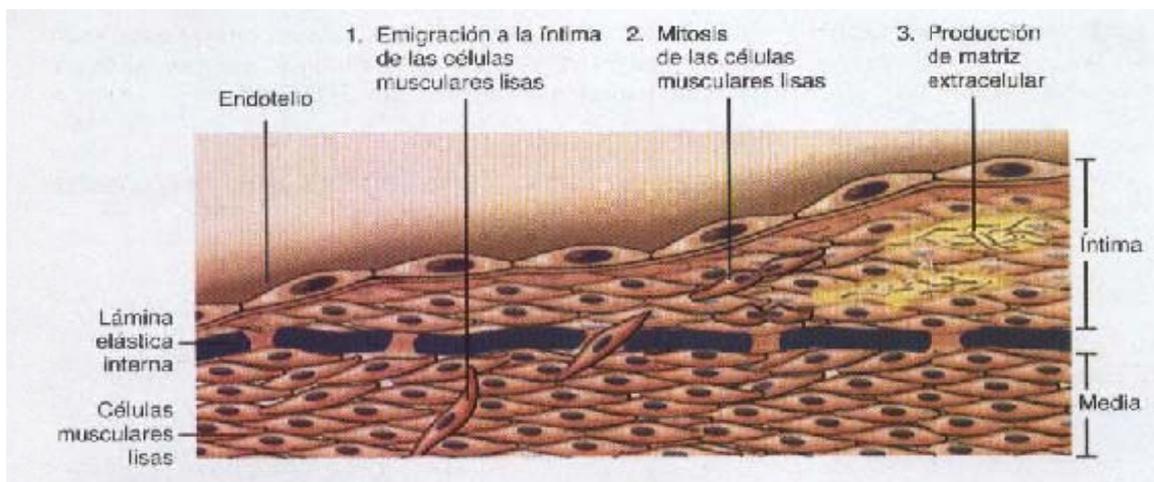


FIGURA 1. Esquema sobre el engrosamiento de la íntima, donde se ve la migración de las CML y su proliferación en la íntima, con la síntesis asociada de la MEC. Las CML de la íntima pueden proceder de la media subyacente o ser reclutadas a partir de sus precursores circulantes. Se distinguen de las CML de la media por sus propiedades de proliferación, síntesis y ausencia de contractilidad. (3)

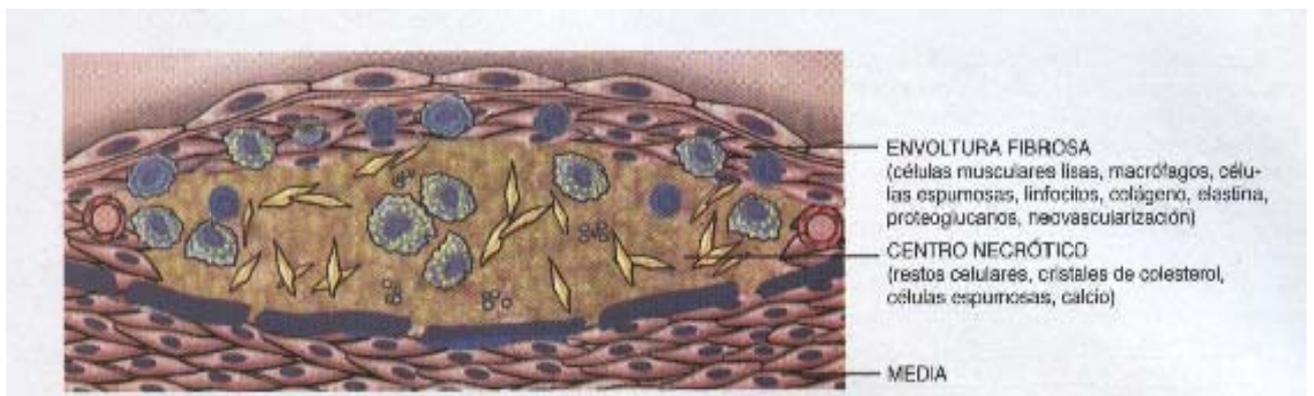


FIGURA 2. Principales componentes de una placa ateromatosa en la íntima, por encima de una media íntegra. (3)

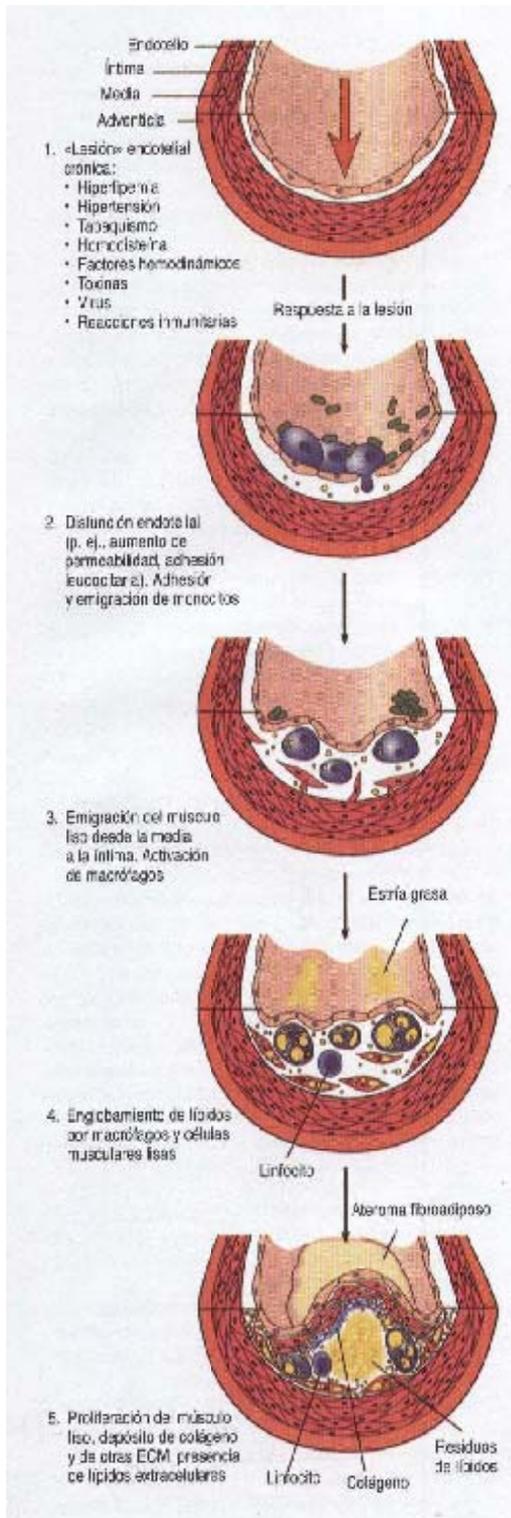


FIGURA 3. Evolución de los cambios de la pared arterial según la respuesta a la lesión. A) Normal; B) lesión endotelial con adhesión de monocitos y plaquetas (estas últimas de los lugares de los que haya desaparecido el endotelio); C) migración de monocitos y CML hacia la

íntima; D) proliferación de CML en la íntima con producción de MEC; E) placa totalmente formada. (3)

Bibliografía

- 1- Fernández, J; Director, Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de la Habana. Asociación Boliviana de Aterosclerosis SILAT, 2013. Pag29-30.
- 2- Rodríguez N; Martínez T; Martínez R; Monaga M; Fernández J; Blanco F; Castañeda C. Early atherosclerotic ignals in school-age children with a history of high birth weight. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. 2014; 33 (3): 268-274.
- 3- Richard N.M, Frederick J.S. Octava edición (2010). Vasos Sanguíneos. En Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional pp (487-506). España: Elsevier.
- 4- Revista Española de Cardiología. Supl. (2006); 6:21A-30 A. L. Badimón; J. Martínez-González. “Actualización y futuro del óxido nítrico en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular”.
- 5- Y. Zócalo; M. Arana; S. Curcio; V. García; G. Giachetto; P. Chiesa; D. Bia. “Daño arterial subclínico en niños, adolescentes y jóvenes”.Revista Uruguaya Cardiología 2015; 30:2-13.
- 6- Berenson G, Wattigney W, Tracy R, New man W3rd, Srinivasan S, Webber L,et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary ar te ries and car dio vascular risk factors in per sons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bo ga lu sa Heart Study). AmJ Cardiol 1992;70(9):851-8.
- 7- A.Labbé; J.P Labbé.“Tabaquismo pasivo en el niño”. EMC-Pedriatría. Vol49, Issue 2. June 2014, Pg. 1-9.
- 8- I.Lekuona; A.Salcedo; M.Morillas; J, Umaran. “Tabaco y enfermedad arterial no coronaria. Intervenciones para el abandono del hábito tabáquico”. Revista Española de Cardiología Suplementos. Vol. 9, Issue 4, 2009, Pg. 39-48.
- 9- F. Lanás; P. Serón. “Rol del tabaquismo en el riesgo cardiovascular global”. Revista Médica Clínica Las Condes. Vol. 23. Issue 6, September 2012, Pages 699-705.
- 10- A. Juchet; M.Piot; G.Dutau. “Tabaquismo pasivo en el niño”. EMC-Pediatria.Vol37, Issue 2, 2002, Pg1-6.
- 11- Enos W; Holmes R; Beyer J. “Coronary disease among United States Soldiers Killed in Action in Korea”. JAMA 1953; 152: 1090–3.

- 12- Charakida. M; Jones, A. Falaschetti; E (...). Childhood Obesity and Vascular Phenotypes. London, Glasgow, and Bristol, Journal of American College of Cardiology, 2012
- 13- Rowland. T. Efecto de la obesidad en la función cardíaca de niños y adolescentes. Departamento de pediatría, Centro médico de Springfield, 2007.
- 14-García. V; Zócalo. Y; Curcio. S; Bia. D. “La obesidad en niños y adolescentes asocia cambios precoces en estructura y función endoteliales” Revista Uruguaya de Cardiología, 2015.
- 15- Aguilar M; Madrid N; Baena L; Mur N, Guisado R y Sánchez A. “Lactancia materna como método para prevenir alteraciones cardiovasculares en la madre y el niño” Nutr Hosp. 2015;31 (5): 1936-1946
- 16- Velásquez. C; Orozco J. “Dislipemia en niños con desnutrición aguda”. Turbo, Colombia; Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia Vol. 14, N° 2, julio-diciembre de 2012, p. 157-170
- 17- OMS World Health Organization. Diabetes facts. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>.
- 18- O. Rubio Cabezas; J. Argente Oliver. “Diabetes mellitus en niños y adolescentes: complicaciones crónicas y enfermedades asociadas”. AnPediatr (Barc). 2007;66(3):282-9.
- 19Murat Çiftel; HalilErtuğ; Mesut Parlak; Gayaz Akçurin; Firat Kardelen. “Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus and the association with diastolic dysfunction”. Diabetes & Vascular Disease Research 2014, Vol 11(1) 19–25cc.
- 20- Elaine M. Urbina; MD; MS Dana Dabelea; MD, PHD. “Effect of Type 1 Diabetes on Carotid Structure and Function in Adolescents and Young Adults”. DIABETES CARE, VOLUME 36, SEPTEMBER 2013.
- 21- María Marhuenda Baño1; Mª José López García; Francisco Núñez Gómez. “Evaluación de los signos precoces de aterosclerosis en niños con Diabetes Mellitus tipo 1”. Estudio preliminar; Rev. Esp. EndocrinolPediatr 2013; Volumen 4. Número 1.
- 22- Mehmet Emre Atabek, Ozgur Pirgon and Ali Sami Kivrak; Evidence for Association Between Insulin Resistance and Premature Carotid Atherosclerosis in Childhood Obesity; Pediatric Research (2007) 61, 345–349
- 23-Gunczler P1, Lanes R, Lopez E, Esaa S, Villarroel O, Revel-Chion R; Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness and lipoprotein (a) levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus of short duration; J Pediatric Endocrinal Metab. 2002 Feb; 15(2):181-6.
- 24- Yavuz T1, Akçay A, Omeroğlu RE, Bundak R, Sükür M; Ultrasonic evaluation of early atherosclerosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus; J Pediatr Endocrinal Metab. 2002 Sep-Oct; 15(8):1131-6.

- 25-René Llapur Milián, MSc, Raquel González Sánchez. “Hipertensión arterial en niños y adolescentes”. Hospital Pediátrico Centro Habana. La Habana, Cuba. 2015.
- 26- E. Lurbe, R. Cifkova, J.K. Cruickshank. “Manejo de la hipertensión arterial en niños y adolescentes: recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión”. *Europea de Hipertensión. Hipertens riesgo vasc.* 2010. doi:10.1016/j.hipert.2009.06.007.
- 27- Stella Stabouli; Vasilios Kotsis; Christina Karagianni “Blood Pressure and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Children and Adolescents: The Role of Obesity” *Hellenic J Cardiol*,2012 Jan-Feb;53(1):41-7.
- 28- Elaine M. Urbina; M.D., M.S., Philip R. Khoury “Cardiac and Vascular Consequences of Pre-Hypertension in Youth”. *J ClinHypertens (Greenwich)*. 2011 May; 13(5): 332–342. Published online 2011 Apr 21.
- 29- Dres. J. Josset; R. Ferrar; O. Casasnovas; H. Yulitta, “Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría”. *Arch.argent.pediatr* 2005;103(5):450-475.
- 30- Antoninus O. Ezeukwu and Elias O. Agwubike. “Anthropometric measures of adiposity as correlates of atherogenic index of plasma in non-obese sedentary Nigerian males” Received: 11 January 2014; Accepted in revised form: 11 March 2014; Published: 3 April 2014
- 31- Bouchard CA, Tremblay C, Leblanc G, Lortie R, Savard R, Theriault G. A method to assess energy expenditure in children and adults. *Am J Clin Nutr.* 1983; 37: 461-7.
- 32-Wagner de Campos¹, Antonio Stabelini Neto², Rodrigo Bozza “Actividad Física, Consumo de Lípidos y Factores de Riesgo para Aterosclerosis en Adolescentes” *Arq Bras Cardiol* 2010;94(5):583-589
- 33-Bouziotas C, Koutedakis Y, Nevill A, Tsigilis N, Nikolaou A, Nakou A. Greek adolescents, fitness, fat intake, activity, and coronary heart disease risk. *Arch Dis Child.*2004; 89: 41-4.
- 34- Quan L Huynh, Christopher L Blizzard, James E Sharman; The cross-sectional association of sitting time with carotid artery stiffness in young adults; *Arch.argent.pediatr* 2005;103(5):450-475.
- 35-Jesús Pablo Sáez de Lafuenta; Yolanda Sáezb; Marta Vacasb. “Lipoproteína(a), variables antropométricas, parámetros lipídicos y trombogénicos en la infancia”; *Clin Invest Arterioscl.* 2006;18(3):82-8.
- 36- Nuñez F, Martínez C, Sánchez J, Morata J, Javier F, Brines J. “Carotid Artery Stiffness as an Early Marker of Vascular Lesions in Children and Adolescents With Cardiovascular Risk Factors” *Revista Española de Cardiología* Volume 63, Issue 11, November 2010, Pages 1253–1260
- 37- S.Caparrós Cánovas, T. Arrobas Velilla, B. Fernández Pérez, J. Bermúdez de la Vega, C. González Martín, I. Orive de Diego, M. Cruz Mengíbar y F. Fabiani Romero.”Protocolo de estudio bioquímico de hipercolesterolemia familiar en un niño de 6 años”. *Rev Lab Clin.* 2012;5(3):130-134.

- 38- L. Masana, F. Civeira, Juan Pedro-Botet, I. de Castro, M. Pocoví, N. Plana, R. Mateo-Gallego, E. Jarauta y À. Pedragosa. “Consenso de expertos sobre la detección y el manejo clínico de la hipercolesterolemia familiar”. *Clin Invest Arterioscl.* 2013;25(4):182-193.
- 39- J. Dalmau Serra; I. Vitoria Miñana; M. Legarda Tamara; D. Muro Velilla; C. Sangüesa Nebot. “Evaluación del grosor del complejo intima-media de la carótida en la hipercolesterolemia familiar durante la infancia”. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70(4):349–353.
- 40- Raitakari OT; Juonala M; Ka“ho“nen M.; Taittonen L; Laitinen T; Ma“ki-Torkko N “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.
- 41- Rodrigo X. Armijos; M. Margaret Weigel; “Research Article Residential Exposure to Urban Traffic Is Associated with Increased Carotid Intima-Media Thickness in Children”; Volume 2015 (2015), Article ID 713540, 11 pages.
- 42- Yu Mao; Xiaolong, Q; Wenjun, X; Haoming; Mingxin, X; Wanrong, M; Zhou, L. Suero transferasa gamma-glutamyl: Un nuevo biomarcador para la enfermedad de las arterias coronarias, Abril 2014, 20: 706-710.
- 43-Celik O , Cakmak H, Satilmis S, Gungor B, Akin F, Ozturk D, Yalcin A, Ayca B, Erturk M, Atasoy M, Uslu N. The relationship between gamma-glutamyl transferase levels and coronary plaque burdens and plaque structures in young adults with coronary atherosclerosis . *Clin Cardiol*, 2014; 37 (9): 552-7.
- 44- Daliao X, Xiaohui H, Zhice X, Shumei Y, Lubo Z. Exposición a la cocaína prenatal diferencialmente disfunción vascular en la descendencia adulto. *Junio 2009; 53 (6): 937-943.*