



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y  
DE LA SALUD

**GROSOR COMBINADO DE LA ÍNTIMA-MEDIA DE LA CORÓTIDA EN  
NIÑOS CON HIPERLIPIDEMIA**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA:

**GARCÍA DE LA PUENTE, SILVESTRE**

ASESOR: AMATO MARTÍNEZ, JOSÉ DANTE  
ARREDONDO GARCÍA, JOSÉ LUIS  
AGUILAR SALINAS, CARLOS ALBERTO

MÉXICO, D.F.

2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

GROSOR COMBINADO DE LA ÍNTIMA-MEDIA DE LA CARÓTIDA EN NIÑOS CON HIPERLIPIDEMIA.

Dr. Silvestre García de la Puente\*, Dr. Dante amato Martínez\*\*, Dr. José Luis Arredondo García\*\*\*, Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas\*\*\*\*, Dra. Sara Alejandra Solórzano Morales\*\*\*\*\*, Tec. Rad. Rosalba Flores García\*\*\*\*\*

\* Servicio de Nefrología Instituto Nacional de Pediatría

\*\* Universidad Nacional Autónoma de México

\*\*\* Unidad de apoyo a la Investigación, Instituto Nacional de Pediatría

\*\*\*\*Departamento de endocrinología. Instituto Nacional de Enfermedades de la Nutrición

\*\*\*\*\* Departamento de Radiología, Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia:

Dr. Silvestre García-de-la-Puente

Instituto Nacional de Pediatría, Departamento de Nefrología

Insurgentes Sur 3700-C, Colonia Insurgentes Cuicuilco, CP 15900, México, D.F.

Email: [garciadelapuente@hotmail.com](mailto:garciadelapuente@hotmail.com)

Fax: +52 (55) 5424-2700

Tel.: +52 (55) 1084-0900 ext. 1257

## RESUMEN

Introducción: La enfermedad cardiovascular prematura está relacionada con la hiperlipidemia presente desde la infancia y el riesgo de presentarla disminuye al descender los niveles de colesterol; si bien las estatinas son eficaces y seguras en niños, no está bien demostrada su seguridad tras la utilización crónica por lo que si se cuenta con un marcador intermedio de arterioesclerosis, nos ayudaría a decidir la intensidad del tratamiento hipolipemiante. La medición del grosor combinado de la íntima-media de la carótida (GIMC) se ha utilizado como marcador surrogado de arteriosclerosis y esta aumentado en niños con hiperlipidemia primaria.

Objetivos: 1. Comparar el GIMC en niños con hiperlipidemia contra niños sin hiperlipidemia. 2. Correlacionar y predecir el grosor de la carótida con la edad, los lípidos, proteína C reactiva y tensión arterial (TA)

Material y métodos: Estudio observacional, comparativo, prospectivo, transversal, simple ciego en niños atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, menores de 18 años, con niveles de colesterol iguales o mayores a 200 mg/dL para los casos e igual o menores de 170 mg/dL para los controles.

Resultados. Los casos tuvieron una mediana del GIMC de 0.5 mm contra 0.45 mm en los controles. Las variables más importantes que influyen en el GIMC fueron la presencia de hiperlipidemia, la edad y la tensión arterial diastólica, encontrando la siguiente ecuación de predicción:  $GIMC = 0.361 + (.036 * \text{hipercolesterolemia}) + (0.004 * \text{edad}) + (.001 * \text{TA diastólica})$ . El modelo fue altamente significativo con un coeficiente de correlación de 0.495.

Los percentiles del GIMC en niños de 3 a 17 años tanto sanos como con hipercolesterolemia son:

		PERCENTILES						
TYPE OF PATIENT	5	10	25	50	75	90	95	
CASES	.4	.41	.45	.5	.56	.6	.65	
CONTROLS	.4	.4	.43	.45	.5	.54	.55	

Conclusiones. El GIMC está aumentado en niños con hiperlipidemia, independientemente de su causa. Las variables que más están relacionadas con el aumento en el GIMC son la presencia de hipercolesterolemia, la edad y la tensión arterial diastólica.

## RESUMEN

### PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

MARCO TEÓRICO (HIPERLIPIDEMIAS, ARTERIOESCLEROSIS, TRATAMIENTO, MÉTODOS NO INVASIVOS PARA DIAGNÓSTICO DE ARTERIOESCLEROSIS, GROSOR COMBINADO DE LA ÍNTIMA-MEDIA DE LA CARÓTIDA)

### JUSTIFICACIÓN

### OBJETIVOS

### HIPÓTESIS

MATERIAL Y MÉTODO (POBLACIÓN, CRITERIOS DE SELECCIÓN, TAMAÑO DE LA MUESTRA, DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO, VARIABLES, ANÁLISIS ESTADÍSTICO)

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

### RESULTADOS

DISCUSIÓN

LIMITACIONES

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

ANEXOS (PROTOCOLO DE MEDICIÓN DEL GROSOR COMBINADO DE LA ÍNTIMA-MEDIA DE LA CARÓTIDA, CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO)

INTRODUCCIÓN: LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR PREMATURA ESTÁ RELACIONADA CON LA HIPERLIPIDEMIA PRESENTE DESDE LA INFANCIA Y EL RIESGO DE PRESENTARLA DISMINUYE AL DESCENDER LOS NIVELES DE COLESTEROL; SI BIEN LAS ESTATINAS SON EFICACES Y SEGURAS EN NIÑOS, NO ESTÁ BIEN DEMOSTRADA SU SEGURIDAD TRAS LA UTILIZACIÓN CRÓNICA POR LO QUE SI SE CUENTA CON UN MARCADOR INTERMEDIO DE ARTERIOESCLEROSIS, NOS AYUDARÍA A DECIDIR LA INTENSIDAD DEL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE. LA MEDICIÓN DEL GROSOR COMBINADO DE LA ÍNTIMA-MEDIA DE LA CARÓTIDA (GIMC) SE HA UTILIZADO COMO MARCADOR SURROGADO DE ARTERIOSCLEROSIS Y ESTA AUMENTADO EN NIÑOS CON HIPERLIPIDEMIA PRIMARIA.

OBJETIVOS: 1. COMPARAR EL GIMC EN NIÑOS CON HIPERLIPIDEMIA CONTRA NIÑOS SIN HIPERLIPIDEMIA. 2. CORRELACIONAR Y PREDECIR EL GROSOR DE LA CARÓTIDA CON LA EDAD, LOS LÍPIDOS, PROTEÍNA C REACTIVA Y TENSIÓN ARTERIAL (TA)

MATERIAL Y MÉTODOS: ESTUDIO OBSERVACIONAL, DESCRIPTIVO, PROSPECTIVO, TRANSVERSAL, SIMPLE CIEGO EN NIÑOS ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, MENORES DE 18 AÑOS, CON NIVELES DE COLESTEROL IGUALES O MAYORES A 200 MG/DL PARA LOS CASOS E IGUAL O MENORES DE 170 MG/DL PARA LOS CONTROLES.

RESULTADOS. LOS CASOS TUVIERON UNA MEDIANA DEL GIMC DE 0.5 MM CONTRA 0.45 MM EN LOS CONTROLES. LAS VARIABLES MÁS IMPORTANTES QUE INFLUYEN EN EL GIMC FUERON LA PRESENCIA DE HIPERLIPIDEMIA, LA EDAD Y LA TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA, ENCONTRANDO LA SIGUIENTE ECUACIÓN DE PREDICCIÓN:  $GIMC = 0.361 + (.036 * HIPERCOLESTEROLEMIA) + (0.004 * EDAD) + (.001 * TA \text{ DIASTÓLICA})$ . EL MODELO FUE ALTAMENTE SIGNIFICATIVO CON UN COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE 0.495.

LOS PORCENTILES DEL GIMC EN NIÑOS DE 3 A 17 AÑOS TANTO SANOS COMO CON HIPERCOLESTEROLEMIA SON:

TIPO DE PACIENTE	PORCENTILES						
	5	10	25	50	75	90	95
CASOS	.4	.41	.45	.5	.56	.6	.65
CONTROLES	.4	.4	.43	.45	.5	.5	.55

## INTRODUCCION

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial caracterizada por la formación de placas fibrocálcicas que tienden a crecer y obstruir la luz del vaso <sup>1</sup>. En estudios epidemiológicos, se ha demostrado una relación directa de la lipoproteína de baja densidad (LDL), colesterol total <sup>2</sup> o triglicéridos <sup>3</sup> y el desarrollo de nueva enfermedad cardiovascular (ECV). La disminución de los factores de riesgo cardiovascular, entre los que destacan, los niveles de colesterol sérico, especialmente LDL, ha mostrado un claro beneficio en reducir la morbimortalidad en adultos, en el meta-análisis efectuado por Ross <sup>4</sup> que incluyó 17 ensayos clínicos en los que se administró lovastatina, pravastatina o simvastatina, se encontró que la razón de momios estaba a favor del tratamiento con estatinas para mortalidad total y para enfermedad cardiovascular (ECV)

Se ha demostrado que el proceso arteriosclerótico comienza desde la infancia y está estrechamente relacionado con niveles elevados de colesterol como fue encontrado en un reporte del Bogalusa Heart Study <sup>5</sup>, donde se encontró arteriosclerosis prematura en la autopsia de 66 individuos de 6 a 30 años quienes habían tenido previamente hipercolesterolemia y/o hipertensión arterial. En niños con enfermedad renal y proteinuria que fallecieron a una edad promedio de  $14.9 \pm 7.7$  años, más del 75 % tenían evidencia de arteriosclerosis en la autopsia y 13% tenían más del 50% de oclusión coronaria <sup>6</sup>.

La progresión de la enfermedad renal en pacientes nefrópatas, aún cuando se haya quitado la causa, obedece a varios factores como la ingesta proteica, la hipertensión arterial, factores hemodinámicos intrarenales, coagulación y anormalidades lipídicas. Se ha sugerido <sup>7,8</sup> una relación entre arteriosclerosis y glomeruloesclerosis.

La primera línea de tratamiento para la hiperlipidemia en los niños es medidas no farmacológicas y en caso de falla, el uso de estatinas, las que han demostrado su utilidad en casos de hiperlipidemia primaria <sup>9,10</sup> y secundaria a trastornos renales <sup>11-13</sup>. En estos estudios se observó que a corto y mediano

plazo las estatinas son seguras en los niños, sin embargo no se ha evaluado esta seguridad con administración crónica.

Las dos primeras etapas preclínicas en el desarrollo de arterioesclerosis son disfunción del endotelio y engrosamiento de la íntima y media de las arterias; con el advenimiento de los nuevos estudios de imágenes, se han desarrollado desde 1990, varias técnicas no invasivas para la evaluación vascular; las que nos permiten evaluar tanto la función endotelial como la estructura de los vasos sanguíneos<sup>14</sup> permitiéndonos diagnosticar arterioesclerosis preclínica e incidir desde etapas tempranas para prevenir la ECV del adulto. En niños, los métodos más utilizados son la medición del GIMC y la medición de la respuesta vasodilatadora de la arteria braquial<sup>15,16</sup>. La medición del GCIMC ha mostrado tener una buena correlación con la medición intravascular y con la medición histológica especialmente en la pared posterior de la carótida primitiva ( $r = .91$  y  $.87$  respectivamente)<sup>17</sup> y ser reproducible, estimándose una variabilidad inter observador e intra observador entre 4.5 y 6.5%<sup>18,19</sup>.

El presente estudio fue diseñado con objeto de comparar el GIMC en niños con hiperlipidemia, contra niños sin hiperlipidemia, analizar las variables relacionadas con el GIMC y describir los valores de este grosor en ambos grupos de niños para que en el futuro pueda ayudarnos a evaluar la terapéutica empleada y prevenir el desarrollo de arterioesclerosis y ECV en la vida adulta.

#### MATERIAL Y METODO

Se diseñó un estudio observacional, comparativo, prospectivo, transversal, simple ciego en niños con hiperlipidemia atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría durante los años de 2007 a 2009. Los criterios de inclusión fueron niños menores de 18 años con niveles de colesterol sérico iguales o mayores a 200 mg/dL para los casos e igual o menor de 170 mg/dL para los controles. Los criterios de exclusión fueron pacientes con hipotiroidismo, en forma temporal niños con infecciones en los 15 días previos al inicio del estudio y para los controles, aquéllos que tuvieran hipertensión arterial, diabetes o insuficiencia renal estadios IV y V.

El cálculo del tamaño de la muestra se efectuó considerando como variable dependiente el grosor de la carótida y como variables independientes la presencia o no de hipercolesterolemia, con un error  $\alpha$  de .05, un poder de 80%, basándonos en la publicación de Tonstad<sup>18</sup> y utilizando la fórmula para comparar los promedios de dos muestras con distribución Gaussiana

$$n = ((s^2_1 + s^2_2) (Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2) / d^2, \text{ tenemos:}$$

$$n = ((.049^2 + .051^2) (1.96 + .84)^2) / (.494-.472)^2 = 81 \text{ pacientes por grupo}$$

En forma multivariada, considerando como variable dependiente el grosor combinado de la íntima-media de la carótida y como variables independientes la edad, IMC, tensión arterial sistólica y/o diastólica, los niveles séricos de colesterol total, LDL colesterol triglicéridos, HDL, PCR, se estimó que se necesitarían un mínimo de 15 pacientes por variable independiente es decir un mínimo de 135 pacientes.

#### Descripción del estudio

La población del estudio fueron pacientes atendidos en la consulta externa de nefrología y endocrinología, incluyéndose aquéllos que cumplieron con los criterios de selección definidos en la sección correspondiente. Los controles fueron: a) Niños sanos b) Niños con más de 3 años en control después de la

curación c) Niños con alguna patología que estaban controlados de su enfermedad de base.. Se parearon los casos y los controles por género y edad ( $\pm 1$  año)

Se registraron los datos demográficos, tensión arterial, evolución clínica, tiempo de duración de la hiperlipidemia y tratamiento recibido. Se midió el grosor combinado de la íntima media de la carótida por un investigador asociado que no tenía conocimiento del estado clínico del niño y los niveles séricos de colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, PCR, glucosa, creatinina, albúmina, examen de orina y proteinuria cuantitativa.

## ULTRASONIDO CAROTIDEO

La medición de las capas íntima y muscular de las arterias carótidas se efectuó empleando un equipo Logic 9 de General electric Medical system con transductor multifrecuencia de 12 a 14 MHz con software Lenux propio del equipo de General electric.

Los pacientes estuvieron en decúbito supino con desviación lateral del cuello y la cabeza en extensión a fin de facilitar el acceso en cada lado. Se midió la distancia entre la interfase de la luz con la íntima a la interfase de la muscular con la serosa, de la arteria carótida primitiva en ambos lados del paciente, a una distancia de 1 cm del bulbo carotídeo, con dos angulaciones diferentes y dos mediciones en cada sitio tanto en la pared anterior como en la posterior del vaso, registrando un promedio de las mediciones.

En los primeros dos meses se estandarizó la técnica con las dos personas que efectuaron las mediciones (SASM y RFG) midiendo este grosor en pacientes sanos.

### Análisis estadístico

Para comparar los casos y los controles con las variables estudiadas, se efectuó prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes con las variables numéricas y  $\chi^2$  de Pearson con las variables categóricas. Para relacionar el grosor de la carótida con las variables estudiadas, se efectuó correlación de Spearman con las variables numéricas y prueba de U de Mann-Whitney o Kruscal-Wallis con las categóricas; con estos datos se efectuó regresión lineal múltiple para establecer un modelo de predicción del grosor combinado de la íntima-media de la carótida introduciendo en el modelo todas aquellas variables con una significancia menor de .1 Por último se establecieron porcentiles del GIMC para los casos y controles en forma global y por separado de acuerdo a 3 grupos de edad.

### Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría. Uno de los padres dio el consentimiento para realizar el estudio.

## RESULTADOS

Se incluyeron 83 casos y 83 controles. En la tabla 1 se resumen las causas de hipercolesterolemia en los casos y las patologías asociadas en los controles. Se observa que casi dos terceras partes de los casos están asociados a alguna

nefropatía. En los controles, únicamente 29 estaban sanos, el resto tenían alguna patología subyacente pero ninguno tenía algún factor de riesgo para arterioesclerosis

TABLA 1. PATOLOGIAS ASOCIADAS A LOS CASOS Y A LOS CONTROLES

CASOS	No.	%
PRIMARIA	24	28.9
PROTEINURIA O S. NEF.	24	28.9
INSUFICIENCIA RENAL	22	26.5
TRASPLANTE RENAL	7	8.4
OTRAS	6	7.2
SUBTOTAL	83	
CONTROLES		
SANOS	29	34.9
TUBULOPATIAS	23	27.7
GLOMERULOPATIAS	20	24.1
NEFRITIS INTERSTICIAL	7	8.4
OTRAS	4	4.8
SUBTOTAL	83	
TOTAL	166	

En la tabla 2 se resumen las características de los pacientes del estudio de acuerdo a que si son casos o controles y la significancia estadística. Las variables numéricas se describen con mediana, mínimos y máximos dada la distribución sesgada de la mayoría de ellas; las variables categóricas se resumen para la categoría de riesgo con frecuencias y porcentajes. Los niños con hipercolesterolemia tienen el GCIMC mayor y también se asoció con mayor tensión arterial sistólica y diastólica, niveles séricos mayores de HDL, triglicéridos, creatinina, glucosa, proteinuria y PCR elevada; los niveles séricos

de albúmina fueron menores en los casos; la hipertensión arterial se presentó en 35 pacientes en los casos y en ninguno de los controles ya que fue un criterio de exclusión para ellos. El colesterol y la LDL por los criterios para clasificar los casos únicamente estaban elevados en estos pacientes.

TABLA 2. DATOS CLINICOS Y DE LABORATORIO

VARIABLE	CASOS (83)	CONTROLES (83)	SIGNIFICANCIA*
SEXO FEMENINO	47 (56.6%)	47 (56.6%)	---
EDAD (años)	11 (2, 17)	10 (2, 17)	NS
PESO (Kg)	37 (10.8, 91.5)	33.4 (9.8, 95)	NS
TALLA (m)	1.35 (.86, 1.74)	1.3 (.83, 1.81)	NS
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	18.8(12.7, 39.3)	17.9 (12, 31)	.07
IMC (porcentil)	69 (1, 100)	54 (1, 99)	NS
TAS (mm/Hg)	110 (76, 160)	100 (70, 120)	.000001
TAD (mm/Hg)	70 (50, 110)	66 (50, 80)	.00003
TIEMPO H (años)	2 (1, 8)	---	---
GCIMC (mm)	.5 (.35, .7)	.45(.38, .6)	.000007
COLESTEROL (mg/dL)	237 (201, 847)	150 (107, 170)	---
LDL (mg/dL)	156 (97,7 794)	89.6 (49,5 123.8)	---
HDL (mg/dL)	45.9 (10, 105)	39 (22,1 67.8)	.000004
TRIGLICERIDOS (mg/dL)	202 (41, 665)	87 (26, 167)	.0000000
CREATININA (mg/dL)	.8 (.18, 14.4)	.49 (.27, 2.3)	.0000001
GLUCOSA (mg/dL)	90 (45, 287)	84 (63, 107)	.0003
ALBÚMINA (g/dL)	3.9 (1, 4.9)	4.1 (3, 5)	.000003
PROTEINURIA (mg/día)	0 (0, 13100)	0 (0, 2260)	.001
PROTEINURIA (mg/dL)	0 (0, 500)	0 (0, 150)	.000006
PCR > .33 mg/dL	26 (31.3%)	4 (4.8%)	.000005**
OBESIDAD	10 (12%)	4 (4.8%)	NS
HIPERTENSION	35 (42,2 %)	0	---

\* Prueba U de Mann-Whitney    \*\* $\chi^2$  de Pearson

Con relación al grosor de la carótida, en la tabla 3 se muestra la relación existente entre éste y la variables categóricas, además de los casos con

hiperlipidemia, el grosor es mayor cuando existe elevación de PCR y con hipertensión arterial. No hubo diferencias significativas entre las distintas causas de hiperlipidemia, con el género ni con el estado nutricional, incluso tomando en cuenta sólo obesidad.

TABLA 3. GROSOR DE LA CARÓTIDA. ANÁLISIS BIVARIADO

VARIABLE	n	GROSOR	SIGNIFICANCIA*
TIPO DE PACIENTE			.000007
Caso	83	.5 (.35, .7)	
Control	83	.45 (.38, .6)	
PCR			.005
Elevada	30	.5 (.35, .7)	
Normal	136	.47 (.38, .7)	
HIPERTENSION			.001
Si	35	.5 (.4, .7)	
No	131	.47 (.35, .7)	
GENERO			NS
Masculino	72	.4938 (.7)	
Femenino	94	.465 (.35, .63)	
CAUSA			NS **
Primaria	24	.5 (.4, .7)	
Proteinuria o S. Nef.	24	.5 (.4, .6)	
Insuficiencia renal	22	.46 (.35, .65)	
Trasplante renal	7	.48 (.45, .7)	
Otras	6	.5 (.4, .65)	
ESTADO NUTRICIO			NS **
Desnutrición	13	.45 (.4, .65)	
Normal	83	.49 (.35, .7)	
Sobrepeso	56	.47 (.38, .7)	
Obesidad	14	.495 (.43, .7)	

\* Prueba U de Mann-Whitney    \*\* Prueba de Kruskal-Wallis

En la tabla No. 4 se muestra el índice de correlación rho de spearman entre las variables numéricas con el grosor de la carótida, Puede observarse que aunque la correlación no es muy importante, si es significativa con las variables

antropométricas como la edad, peso, talla e IMC, con el tiempo de duración de la hiperlipidemia, la tensión arterial, con los niveles séricos de lípidos a excepción de HDL y con la creatinina, glucosa y proteinuria.

TABLA 4. CORRELACION ENTRE EL GROSOR DE LA CAROTIDA Y LAS VARIABLES NUMÉRICAS.

VARIABLE	CORRELACION	SIGNIFICANCIA*
EDAD (años)	.337	.000
PESO (Kg)	.289	.000
TALLA (m)	.313	.000
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	.189	.015
IMC (porcentil)	.031	NS
TAS (mm/Hg)	.302	.000
TAD (mm/Hg)	.3	.000
TIEMPO H (años)	.361	.000
COLESTEROL (mg/dL)	.311	.000
LDL (mg/dL)	.321	.000
HDL (mg/dL)	.108	NS
TRIGLICERIDOS (mg/dL)	.186	.017
CREATININA (mg/dL)	.23	.003
GLUCOSA (mg/dL)	.24	.002
ALBÚMINA (g/L)	-.138	NS
PROTEINURIA (mg/día)	.153	.049

\* Correlación de Spearman

Con el objeto de predecir el grosor combinado de la íntima-media de la carótida y encontrar las variables que más están relacionadas con este grosor, se efectuó regresión lineal múltiple. En el análisis multivariado, únicamente la edad, tensión arterial diastólica y el tipo de paciente (caso o control) mantuvieron su significancia. (Tabla 5). El modelo es altamente significativo, sin embargo, el coeficiente de correlación fue solo de .495. Con estos datos se

puede predecir el grosor combinado de la íntima media de la carótida mediante la siguiente ecuación:

$$\text{GIMC} = 0.361 + (.036 * \text{hipercolesterolemia}) + (0.004 * \text{edad}) + (.001 * \text{TA diastólica})$$

TABLA 5. GROSOR DE LA ÍNTIMA-MEDIA DE LA CARÓTIDA  
REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE

VARIABLE	COEFICIENTE B	P	IC 95% PARA COEF. B	
			Inferior	Superior
CONSTANTE	.361	.000	.306	.417
HIPERCOLESTEROLEMIA	.036	.000	.016	.055
EDAD	.004	.003	.001	.006
TA DIASTOLICA	.001	.051	.000	.002

En la tabla 6 se muestra la distribución porcentilar del GIMC de acuerdo a si son casos o controles y la tabla 7 la distribución categorizando la edad en preescolares, escolares y adolescentes.

TABLA 6. PORCENTILES DEL GROSOR COMBINADO DE LA ÍNTIMA-MEDIA DE LA CARÓTIDA

TIPO DE PACIENTE	PORCENTILES						
	5	10	25	50	75	90	95
CASOS	.4	.41	.45	.5	.56	.6	.65
CONTROLES	.4	.4	.43	.45	.5	.54	.55

TABLA 7 PORCENTILES DEL GROSOR COMBINADO DE LA ÍNTIMA-MEDIA DE LA CARÓTIDA POR GRUPOS DE EDAD

GRUPOS DE EDAD	TIPO DE PACIENTE	PORCENTILES						
		5	10	25	50	75	90	95
2 A 6 AÑOS	Casos	.35	.4	.4	.45	.5	.59	.6
	Controles	.38	.38	.4	.43	.45	.53	.55
7 A 11 AÑOS	Casos	.4	.4	.46	.5	.56	.58	.61
	Controles	.38	.4	.43	.45	.5	.54	.55
12 A 17 AÑOS	Casos	.43	.45	.47	.5	.6	.65	.7
	Controles	.4	.4	.43	.47	.52	.55	.57

## DISCUSION

La etiología de hiperlipidemia encontrada en este trabajo, no refleja la causalidad en la población general, ya que la mayoría son primarias, sin embargo, si es una representación de las causas de hiperlipidemia en Instituciones de tercer nivel de atención en que lo más frecuente son las asociadas a problemas nefrológicos. La población seleccionada para los

controles podría estar sesgada ya que sólo el 35% eran niños sanos, el resto asistían a la consulta externa de nefrología para control de sus distintas patologías, se tuvo la precaución de que ninguno tuviera algún factor de riesgo para arterioesclerosis y que su enfermedad original cuando era glomerular, no estuviera activa, sin embargo, las enfermedades glomerulares podrían tener algún factor de riesgo para arterioesclerosis no identificado en el estudio.

Si analizamos las diferencias entre los casos y los controles, vemos que los casos tienen mayor GIMC, HDL, triglicéridos, glucosa y PCR elevada; las diferencias observadas en creatinina, albúmina y proteinuria están dadas por las hiperlipidemias secundarias a nefropatías, pierden su significancia si se comparan exclusivamente las hiperlipidemias primarias con los controles, efectuando este análisis notamos que la tensión arterial sistólica y diastólica es mayor en los casos en 5.7 y 4.4 respectivamente aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. Llama la atención que la glucosa es mayor en los casos y que esta diferencia se mantiene analizando únicamente las hiperlipidemias primarias, lo que pudiera significar una tendencia a elevar la glucosa en la vida adulta y posiblemente a desarrollar hipertensión arterial.

En este estudio se observó que la mediana del GCIMC fue mayor en los niños con hiperlipidemia que en los controles (.5 contra .45) con una diferencia estadísticamente significativa y este grosor no fue diferente comparando las diversas causas de hiperlipidemia. Otros estudios en niños han mostrado aumento en el grosor de la carótida en poblaciones con algún factor de riesgo para arterioesclerosis como en casos de hiperlipidemia familiar<sup>18</sup>, hipertensión primaria<sup>19</sup>, diabetes<sup>20</sup>, síndrome metabólico<sup>21</sup> y nefropatías crónicas<sup>22</sup> entre las más frecuentes.

Los factores que influyen en el GIMC son muy variados, en el análisis multivariado encontramos que las variables que más influyen en este GIMC fueron la presencia de hiperlipidemia, la edad y la tensión arterial lo que ha sido ya reportado. En el análisis bivariado se observó una correlación positiva con el colesterol, LDL y triglicéridos y una asociación significativa con la presencia de hiperlipidemia, siendo esta variable la que mostró mayor asociación en el análisis multivariado por lo que se dejó en forma categórica. Se encontró una correlación positiva débil aunque significativa con las variables antropométricas como la edad, peso, talla e IMC las que están fundamentalmente relacionadas con la edad que está de acuerdo con lo reportado en niños<sup>23</sup>, en cambio la correlación con el adulto es más alta<sup>24</sup>. En cuanto a la presión arterial, se puede observar la relación existente, analizando ya sea el estado hipertensivo o las cifras de tensión arterial tanto sistólica como diastólica lo que está de acuerdo con lo encontrado en el estudio de Lande<sup>19</sup> y la asociación claramente establecida entre la hipertensión arterial y arterioesclerosis.

El tiempo de duración de la hiperlipidemia es una variable muy importante que perdió su significancia en el análisis multivariado, esto es debido a que el tiempo de duración no es uniforme en los distintos tipos de hiperlipidemia, es menor en los casos con trasplante renal y mayor en los casos de proteinuria o síndrome nefrótico y en los de hiperlipidemia primaria y en estos casos es difícil definir el tiempo de inicio ya que no podemos precisar exactamente cuando se inició la hipercolesterolemia.

La relación positiva con la PCR elevada observada en el análisis bivariado, perdió su significancia en el multivariado probablemente por la asociación con la presencia de hiperlipidemia y probablemente esta fue la razón por la que la

correlación positiva con la glucosa perdió su significancia en el análisis multivariado, La correlación positiva con la creatinina y la proteinuria está dada por las causas de hiperlipidemia secundaria a nefropatías. No encontramos diferencias con el género, las diferentes causas de hiperlipidemia ni con el estado nutricional.

La mediana del GIMC se encontró en .45, que va de acuerdo con lo reportado en niños sanos en diferentes estudios<sup>16</sup>, que en promedio es de .42 y con una variación que va de .38 a .48. Si bien el tamaño de la muestra no es muy grande, consideramos conveniente describir los percentiles del GIMC en niños sanos y con hipercolesterolemia, tanto en forma global como separados por grupos de edad, los que no están descritos en la población mexicana y que nos pudieran ayudar a prescribir el tratamiento para los niños con hiperlipidemia e incidir en la prevención de la ECV. En nuestro estudio, salvo en dos casos con hiperlipidemia severa, no encontramos placas ateromatosas, indicando que la arterioesclerosis no ha sido severa y que estaríamos a tiempo de prevenir la ECV del adulto.

El GIMC ha sido usado en adultos en diversos ensayos clínicos<sup>25</sup> como variable de desenlace para medir el efecto de distintos tratamientos para prevenir ECV como subrogado de la misma. En niños se observó que el GIMC disminuyó en niños obesos con tratamiento a base de dieta y ejercicio<sup>26</sup> y en niños con hiperlipidemia tratados con pravastatina<sup>27</sup>.

Rubba<sup>28</sup> sugirió que a los niños con hiperlipidemia, se les practique medición del grosor de la íntima-media de la carótida después de los 10 años de edad y que en caso de estar en el tercil superior, se deberá efectuar esta medición cada año y en caso de progresión prescribir un tratamiento más agresivo. También se ha sugerido que para prevenir el desarrollo de arteriosclerosis y por consiguiente la ECV del adulto<sup>29</sup>, se debe incidir desde edades tempranas en tratar la hiperlipidemia con estatinas, las que además de disminuir los lípidos, disminuyen el grosor de la íntima-media de la carótida. Nosotros sugerimos que cuando el GIMC se encuentre en el percentil 90, estaría indicado el tratamiento farmacológico e interrumpirlo cuando disminuya este GIMC.

Estudios posteriores en que se valore el efecto de distintos tratamientos para la hiperlipidemia teniendo como variable de desenlace un subrogado de arterioesclerosis como es el GIMC o a largo el plazo, la ECV serán importantes para evaluar la utilidad de la medición del GIMC en los niños.

#### LIMITACIONES

La población del estudio es muy heterogénea, tratamos de incluir las patologías relacionadas con hipercolesterolemia que se atienden en Instituciones de tercer nivel, sin embargo como habíamos comentado previamente no reflejan la causalidad en la población general y el tiempo de duración de la hiperlipidemia es variable. Un sesgo de selección es la de los controles ya que solo el 34.9% eran niños sanos, el resto tenían alguna nefropatía pasada o presente que podría modificar el grosor de la carótida especialmente los casos de glomerulopatías que aunque ya la enfermedad no estaba activa, podría su enfermedad haber modificado previamente el grosor de la misma, sin embargo no hubo diferencias significativas en el grosor de la carótida entre los controles sanos y los que tenían alguna nefropatía.

Otra limitante del estudio es que en este trabajo, las mediciones se hicieron en la pared anterior y posterior de la carótida primitiva en forma manual por el ultrasonografista y la variabilidad intra e interobservador es menor cuando se mide la pared posterior y se utiliza un método automático<sup>37, 55,56</sup>.

## CONCLUSIONES

El GIMC está aumentado en niños con hiperlipidemia, independientemente de su causa. Las variables que más están relacionadas con el aumento en el GIMC son la presencia de hipercolesterolemia, la edad y la tensión arterial diastólica, estableciéndose la siguiente ecuación de predicción:

$$\text{GIMC} = 0.361 + (.036 * \text{hipercolesterolemia}) + (0.004 * \text{edad}) + (.001 * \text{TA diastólica})$$

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hoeg JM. Lipoproteins and atherogenesis. *Endocrinology and Metabolism clinics of North America* 1998;27:569-84.
2. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silberhatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
3. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81:7B-12B
4. Ross SD, Allen IE, Connelly JE, Korenblat BM, Smith ME, Bishop D, Luo D. Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:1793-802.
5. Tracy RE, Newman III WP, Wattigney WA, Srinivasan SR, Strong JP, Berenson GS. Histologic features of atherosclerosis and hypertension from autopsies of young individuals in a defined geographic population: The Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 1995;116:163-79.
6. Portman R, Hawkins E, Verani R. Premature atherosclerosis in pediatric renal patients: Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Res* 1991;29:2075A.
7. Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney Int* 1994;46:910-20.
8. Kasiske BL. Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int* 1987;31:1153-59.
9. Duplaga BA. Treatment of childhood hipercolesterolemia with HMG-CoA reductase inhibitors. *The Annals of Pharmacotherapy* 1999;33:1224-27.
10. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJ, Hutten BA. A (2007) Systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27: 1803-10
11. Krmar RT, Ferraris JR, Ramirez JA, Sorroche P, Legal S, Cayssials A. Use of atorvastatin in hyperlipidemic hypertensive renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2002;17:540-43
12. Coleman JE, Watson AR. Hyperlipidaemia, diet and simvastatin therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1996;10:171-74.
13. Garcia de la Puente S, Arredondo GJL, Gutierrez CP, Bojorques OA, Maya ER, Perez MMP. Efficacy of simvastatin in children with hyperlipidemia secondary to kidney disorders. *Pediatr Nephrol* 2009, 24: 1205-10.
14. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: Why and how to perform them. *Am Heart J* 2001; 141: 694-703
15. Slyper AH. What Vascular Ultrasound Testing Has Revealed about Pediatric Atherogenesis, and a Potential Clinical Role for Ultrasound in Pediatric Risk Assessment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89:3089-3095
16. Urbina EM, MD, FAHA, Williams RV, Alpert BS et al. Noninvasive Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents. Recommendations for Standard Assessment for Clinical Research. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2009; 54:919-950
17. Montauban van Swijndregt AD, The SH, Gussenhoven EJ, Lance'e CT, Rijsterborgh H, de Groot E, van der Steen AF, Bom N, Ackerstaff RG. An in vitro evaluation of the line pattern of the near and far walls of

- carotid arteries using B-mode ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1996; 22:1007–1015.
18. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Leren TP, Ose L, Russell D, Bonna KH. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16: 984-991.
19. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of Childhood Primary Hypertension on Carotid Intima Media Thickness. A Matched Controlled Study. *Hypertension.* 2006;48:40-44
20. Rabago Rodriguez R, Gómez-Díaz RA, Tanus Haj J, Avelar Garnica FJ, Ramirez Soriano E, Nishimura Meguro E, Aguilar-Salinas CA, Wachter NH. Carotid intima-media thickness in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007; 30: 2599-602.
21. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Renis M, Agrusta M, Romano L, Valerio G, Panico S, Trevisan M. Carotid artery stiffness in obese children with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2006;97:528-531.
22. Litwin M, Wühl E, Jourdan C, Trelewicz J, Niemirska A, Fahr K, Jobs K, Grenda R, Wawer ZT, Rajszyk P, Tröger J, Mehls O, and Schaefer F. Altered Morphologic Properties of Large Arteries in Children with Chronic Renal Failure and after Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1494–1500

23. Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, Watanabe S, Yamaguchi I. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels* 2004 19:189–195
24. Sass C, Herbeth B, Chapet O, Siest G, Visvikis S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J hypertens* 1998 16:1593-602
25. Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke*. 2003 34:2985-94.
26. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, Lam CW, Metreweli C, Celermajer DS. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation*. 2004;109:1981–1986.
27. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Bùller HR, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:331–337.
28. Rubba P, Iannuzzi A, Faccenda F, De Leo F, Pauciullo P. Non-invasive vascular detection of early signs of atherosclerosis in hypercholesterolemic children: why and how. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001;11 Suppl 5:10-5.
29. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trotsenburg AS, van der Graaf A, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJ, Hutten BA. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *circulation* 2007; 116:664-8
55. Stensland-Bugge E, Bønaa KH, Joakimsen O. Reproducibility of Ultrasonographically Determined Intima-Media Thickness Is Dependent on Arterial Wall Thickness. The Tromsø Study. *Stroke*. 1997;28:1972-1980
56. Schmidt-Trucksäss A, Cheng DC, Sandrock M, Jürgen Schulte-Monting J, Rauramaa R, Huonker M, Burkhardt H. Computerized analysing system using the active contour in ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness. *Clinical Physiology* 2001; 21: 561-69.
19. Järvisalo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K, Irjala K, Rönnemaa T, Hartiala JJ, Celermajer DS, Raitakari OT. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001; 104:2943-7



REGRESION DESPUES DE CONTROL FACTORES DE RIESGO  
Evaluar articulo in pediatric nephrology