

ORIGINAL

Evaluación del grosor del complejo íntima-media de la carótida en la hipercolesterolemia familiar durante la infancia

J. Dalmau Serra^{a,*}, I. Vitoria Miñana^a, M. Legarda Tamara^a, D. Muro Velilla^b y C. Sangüesa Nebot^b

^aUnidad de Nutrición y Metabolopatías, Hospital Infantil La Fe, Valencia, España

^bServicio de Radiología, Hospital Infantil La Fe, Valencia, España

Recibido el 23 de octubre de 2008; aceptado el 28 de noviembre de 2008
Disponible en Internet el 17 de marzo de 2009

PALABRAS CLAVE

Ecografía carotídea;
Grosor íntima-media;
Aterosclerosis
preclínica;
Riesgo cardiovascular;
Hipercolesterolemia
familiar

Resumen

Introducción: en la hipercolesterolemia familiar (HF), la concentración elevada de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) desde el nacimiento produce depósito lipídico en la pared arterial, que puede medirse mediante el grosor del complejo íntima-media (GIM) arterial.

Sujetos y métodos: se determinaron el GIM así como las concentraciones de colesterol y sus fracciones, los triglicéridos, la apolipoproteína A-I (apo A-I), la apolipoproteína B (apo B) y los factores de riesgo endotelial (homocisteína y proteína C ultrasensible) en 89 sujetos (44 varones) de 2 a 19 años ($9,54 \pm 3,91$ años). El GIM se midió en ambas carótidas a 1 cm del bulbo por método de alta resolución (12 MHz). Se comparó el GIM medio con la edad, el sexo y los parámetros analíticos mediante análisis de regresión múltiple.

Resultados: los valores medios fueron GIM de $0,334 \pm 0,088$ mm; colesterol total de $273,62 \pm 91,93$ mg/dl; cLDL de $204,21 \pm 86,16$ mg/dl; LDL (lipoproteínas de baja densidad) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) de $3,83 \pm 1,45$ mg/dl; apo A de $134,61 \pm 26,49$ mg/dl; apo B de $130,59 \pm 40,59$ mg/dl; homocisteína (mediana) de $7,16$ mmol/dl, y proteína C reactiva mediana de $0,3$ mg/l. Según el análisis de regresión múltiple, sólo la edad se asocia al GIM ($p = 0,049$), y su incremento anual es de $0,005$ mm (intervalo de confianza [IC] del 95%: $0,000-0,010$); hasta los 12 años el incremento del GIM es de $0,002$ mm anuales (IC del 95%: $-0,007-0,010$) y desde esa edad el incremento es de $0,013$ mm anuales (IC del 95%: $-0,023-0,049$).

Conclusiones: la medida del GIM carotídeo podría incorporarse como parámetro objetivo de valoración de la HF en la infancia. En este estudio sólo se relaciona con la edad; el aumento más marcado es a partir de los 12 años.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dalmau_jai@gva.es (J. Dalmau Serra).

KEYWORDS

Carotid ultrasound;
Intima-media
thickness;
Preclinical
atherosclerosis;
Cardiovascular risk;
Familial
hypercholesterolemia

Evaluation of carotid intima-media thickness in familial hypercholesterolemia in childhood

Abstract

Introduction: Familial hypercholesterolemia (FH) is characterized by exposure to severely elevated LDL-cholesterol from birth, which produces lipid deposits, which can be measured by means of intima-media thickness (IMT).

Subjects and methods: The IMT and concentrations of cholesterol and its fractions, triglycerides, apolipoproteins Apo-A1, Apo-B and endothelial risk factors (homocysteine and high sensitivity protein C) were determined in 89 patients (44 males) from 2 to 19 years (9.54 ± 3.91 years). IMT was measured by ultrasound using a 12 MHz linear array transducer in both carotids to 1 cm of the bulb. The IMT mean was compared with age, sex and analytical parameters using multiple regression analysis.

Results: The mean values were: IMT 0.334 ± 0.088 mm, total cholesterol 273.62 ± 91.93 mg/dl, LDL-cholesterol 204.21 ± 86.16 mg/dl, LDL/HDL 3.83 ± 1.45 , apoprotein A1 134.61 ± 26.49 mg/dl, apoprotein B 130.59 ± 40.59 mg/dl, homocysteine (median) 7.16 mmol/dl, Protein C (median) 0.3 mg/l. Using multiple regression analysis, only age was associated with IMT ($P = 0.049$), a mean 0.005 mm (95% CI: 0.000–0.010) being the annual increase: up to 12 years the increase in IMT was 0.002 mm/year on (95% CI: –0.007–0,010) and then from that age it was 0.013 mm/year (95% CI: –0.023–0.049).

Conclusions: The measurement of the carotid IMT could become an objective parameter in the evaluation of the FH in childhood. In our study, it is only associated with age, the increase being most marked from 12 years onwards.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La aterosclerosis es una enfermedad generalizada de la pared arterial, que puede progresar o regresar según algunos factores determinados. Este proceso dinámico se caracteriza por una remodelación de la pared arterial que puede pasar inadvertida durante toda la vida o presentarse como una enfermedad vascular aguda. Los primeros signos de aterosclerosis incluyen las estrías lipídicas, que se desarrollan no sólo desde los primeros años de vida, sino incluso en la época fetal, tal como se ha comprobado en hijos de madres con hipercolesterolemia¹. La progresión de las estrías lipídicas es mayor si hay factores de riesgo como hiperlipidemia, hipertensión, hábito tabáquico, obesidad y diabetes mellitus. La detección precoz de la lesión arterial y la eliminación de los factores de riesgo permiten lentificar la progresión de la lesión e incluso revertirla².

Las mejoras en la tecnología de imagen han permitido identificar los cambios vasculares precoces por medio de la ultrasonografía. Estos cambios incluyen el ensanchamiento de la pared arterial, la rigidez arterial y la disminución de la función vasodilatadora arterial. Algunos estudios realizados en adultos han demostrado que la medida del grosor del complejo íntima-media (GIM) de la carótida representa un marcador excelente de aterosclerosis subclínica³.

Los niños afectados de hipercolesterolemia familiar (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 lipoproteínas de baja densidad (cLDL) desde el nacimiento. La medición del GIM 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.

Sujetos y métodos

Se incluyeron 89 sujetos de 2 a 19 años afectados de HF según los criterios del National Cholesterol Education Program⁴, que no recibían tratamiento farmacológico. En cada sujeto se determinaron el GIM así como las concentraciones de colesterol y sus fracciones, los triglicéridos, la apolipoproteína A-I (apo A-I), la apolipoproteína B (apo B) y los factores de riesgo endotelial (homocisteína y proteína C reactiva [PCR]) según los métodos de trabajo indicados en un trabajo previo⁵.

El GIM se midió en ambas carótidas a 1 cm del bulbo con un equipo Applio Toshiba con transductor lineal de 12 MHz por el método ecográfico modo-B. El GIM carotídeo se define como la distancia entre el extremo interno de la interfase entre luz e íntima y el extremo de la interfase entre media y adventicia, medido en la pared posterior del vaso. Los niños se colocaron en posición decúbito supino con el cuello ligeramente extendido y la cabeza ladeada según el lado que se fuera a explorar. Las medidas del complejo íntima-media se tomaron en ambas arterias (derecha e izquierda) y se calculó el valor medio.

Se identificó el bulbo carotídeo y se estudió el segmento de la carótida común de uno a 2 cm proximal a éste. 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, y se utilizó el zoom para

magnificarla y realizar las medidas de forma más precisa (fig. 1).

Se comparó el GIM medio con la edad, el sexo y los parámetros analíticos mediante correlación lineal de Pearson y análisis de regresión múltiple.

Resultados

De los 89 sujetos, 44 fueron varones. La edad media fue de $9,54 \pm 3,91$ años (rango de 2 a 19 años). El valor medio del GIM fue de $0,334 \pm 0,088$ mm. La cifra media de colesterol total fue de $273,62 \pm 91,93$ mg/dl (rango de 164 a 996); la cifra media de cLDL fue de $204,21 \pm 86,16$ mg/dl (rango de 114 a 861), y el cociente medio entre lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) fue de $3,83 \pm 1,45$. Los valores medios de apo A-I y apo B fueron de $134,61 \pm 26,49$ mg/dl y de $130,59 \pm 40,59$ mg/dl, respectivamente. La mediana de homocisteína fue de 7,16 mmol/dl y la mediana de PCR ultrasensible fue de 0,31 mg/l (rango de 0,10 a 8,39) (tabla 1).

El valor medio del GIM fue de $0,332 \pm 0,098$ mm en varones y de $0,336 \pm 0,077$ mm en mujeres. Tras la comparación con el test de la t de Student no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

La correlación lineal simple de Pearson entre el GIM y las variables de riesgo estudiadas no demostraron ninguna relación, excepto la edad, en la que el valor fue casi estadísticamente significativo ($p = 0,067$) (tabla 2).

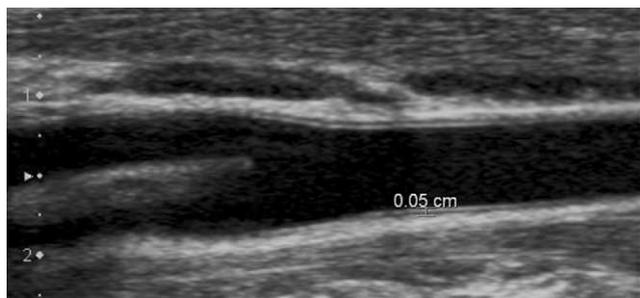


Figura 1 Imagen de ultrasonido de un corte longitudinal de la pared posterior de la carótida, en la que se muestra el grosor íntima-media.

A continuación se aplicó un análisis multivariante entre las variables de riesgo y el GIM mediante un análisis de regresión múltiple, y se comprobó nuevamente que sólo la edad se asocia al GIM, aunque con una significación estadística débil ($t = 2,00$; $p = 0,049$) (tabla 3).

Según este modelo de análisis, por cada año de edad aumenta el valor del GIM en 0,005 mm (IC del 95%: 0,000–0,010), y se observa un doble comportamiento: hasta los 12 años el incremento del GIM es de 0,002 mm por año (IC del 95%: –0,007–0,010) y desde esa edad es de 0,013 mm por año (IC del 95%: –0,023–0,049) (fig. 2).

Discusión

Las arterias de grueso calibre, como la carótida, tienen 3 capas: íntima, media y adventicia. La íntima está formada por células musculares lisas (CML) de orientación circular, glucosaminoglucanos, fibras elásticas, macrófagos y células espumosas (CE). La lesión celular endotelial produce un aumento del grosor de la íntima a expensas de las CML y de las CE. Las CML proceden de la capa media desde donde migran a través de las fenestraciones y se transforman en

Tabla 2 Coeficientes de correlación lineal entre el grosor del complejo íntima-media y las variables estudiadas

Parámetro	Coefficiente de correlación lineal	Grado de significación estadística p
Colesterol total	0,001	0,995
HDL	–0,017	0,877
LDL	0,009	0,931
cHDL total	–0,017	0,873
LDL/HDL	0,020	0,857
Apo A-I	–0,106	0,327
Apo B	0,048	0,661
Homocisteína	0,076	0,499
PCR	0,007	0,952
Edad	0,197	0,067

Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 1 Estadística descriptiva de los parámetros medidos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad (años)	87	2	19	9,54	3,91
GIM (mm)	87	0,20	0,63	0,334	0,088
Colesterol total (mg/dl)	87	164	996	273,62	91,93
LDL (mg/dl)	87	114	861	204,21	86,16
LDL/HDL	87	1,66	9,91	3,83	1,45
Apo A-I (mg/dl)	87	81	201	134,61	26,49
Apo B (mg/dl)	87	20	378	130,59	40,597
Homocisteína (mmol/dl)	81	3,83	27,00	7,16 (mediana)	–
Proteína C-US	84	0,10	8,39	0,31 (mediana)	–

Apo: apolipoproteína; GIM: grosor del complejo íntima-media; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; US: ultrasensible.

Tabla 3 Análisis de regresión múltiple entre las variables estudiadas, considerando el grosor del complejo íntima-media como variable dependiente

	Coeficientes			
	Coeficiente no estándar	Coeficiente estándar	t	Grado de significación
	Error estándar	Beta	2,610	0,011
Edad	0,003	0,254	2,000	0,049
Sexo	0,022	0,014	0,117	0,907
Colesterol total	0,002	-1,309	-0,759	0,450
LDL	0,002	1,256	0,681	0,498
LDL/HDL	0,019	-0,464	-1,632	0,107
Apo A-I	0,001	-0,078	-0,466	0,643
Apo B	0,001	0,445	1,232	0,222
Homocisteína	0,004	0,129	1,012	0,315
PCR	0,007	-0,026	-0,223	0,824

Apo: apolipoproteína; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PCR: proteína C reactiva.

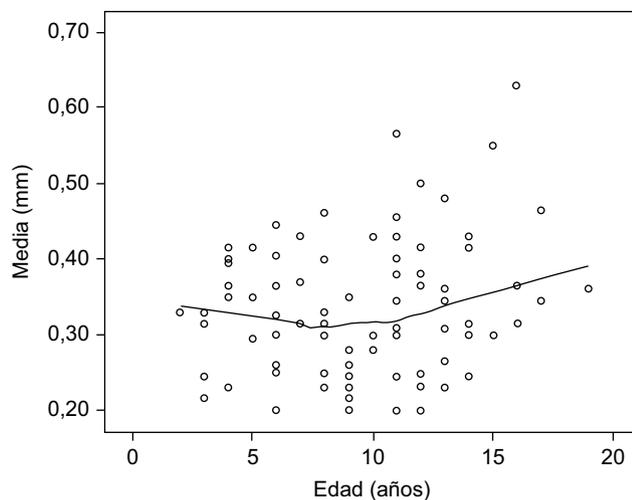


Figura 2 Representación gráfica de la relación entre el grosor íntima-media y la edad.

CE⁶. Este ensanchamiento de la íntima es el que se mide con la determinación del GIM carotídeo.

Estudios de cohortes realizados en adultos han demostrado que el GIM en adultos jóvenes (de 24 a 39 años) se correlaciona con los factores de riesgo (cLDL, índice de masa corporal, presión arterial y hábito tabáquico) en la infancia y la adolescencia^{7,8}. En España, el estudio de Junyent et al⁹ ha determinado los valores de referencia de GIM en adultos de 20 a 81 años en una población normolipidémica, en la que se comprobó un incremento anual del GIM de entre 0,005 mm (para varones) y 0,007 mm (para mujeres). Lorenz et al¹⁰ publicaron un metaanálisis sobre la predicción de los episodios clínicos cardiovasculares en función del GIM. Comprobaron que el GIM carotídeo es un fuerte predictor para el accidente cerebrovascular y algo menor para el infarto de miocardio. Asimismo, recomiendan estudios en niños y jóvenes con factores de riesgo dado el limitado número de valores publicados en estas edades.

Estudios epidemiológicos longitudinales realizados en niños demuestran que la persistencia de un factor de riesgo como la obesidad se asocia en la vida adulta a un mayor GIM,

mientras que si se corrige al llegar a la época adulta, el GIM se normaliza¹¹. Además, el GIM en adultos jóvenes se correlaciona cuantitativamente (aumenta o disminuye) con un índice medio ponderado de factores de riesgo calculados para esa población a la edad de 12 a 24 años¹².

Hay escasos trabajos en España sobre la determinación del GIM en niños sanos. Así, en una serie pequeña de 30 individuos de una edad media de 13,3 años el GIM medio fue de 0,38 mm en varones y de 0,53 mm en mujeres, y éste aumentaba con la edad¹³.

En los primeros trabajos sobre GIM en sujetos jóvenes con HF se incluyeron grupos controles. Así, Virkola et al incluyeron 23 controles¹⁴ y Järvisalo et al³ también incluyeron 28 controles; ambos demostraron que los valores del GIM eran mayores en el grupo con HF y que aumentaba con la edad. Por su parte, Wiegman et al¹⁵ incluyeron 201 sujetos con HF y 80 hermanos sanos de 8 a 18 años en un estudio de casos y controles. El aumento del GIM anual fue de 0,005 mm por año en los sujetos con HF y de 0,001 mm por año en sus hermanos y, aunque este aumento era mucho mayor a partir de los 12 años de vida, ya se observaba años antes.

De Groot et al¹⁶ no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el valor del GIM entre los adolescentes sanos y los adolescentes afectados de HF ($0,53 \pm 0,03$ frente a $0,55 \pm 0,05$ mm), aunque de los 11 a los 67 años el incremento del GIM fue de 0,009 mm anuales en los afectados de HF y de 0,004 mm en los controles sanos. La disparidad de resultados del GIM en distintos sujetos afectados de HF podría atribuirse al distinto genotipo del receptor de la LDL¹⁷ así como a la falta de homogeneidad de los protocolos de ultrasonidos empleados¹⁰. En el presente estudio se incluyó en la fase inicial la determinación del GIM en hermanos sanos de una muestra reducida y no se observaron diferencias, por lo que no se incluyó un grupo control en el diseño del trabajo.

En un ensayo controlado aleatorizado doble ciego en un grupo de 214 niños de 8 a 18 años con HF y sin grupo control, Wiegman et al¹⁸ demostraron que el empleo de una estatina durante 2 años inducía una regresión del GIM, mientras que en el grupo tratado con placebo el GIM aumentaba. Posteriormente¹⁹, tanto los sujetos que habían estado en

el grupo placebo como los tratados tomaron estatinas y se reevaluó el GIM. Con esto se demostró que el inicio precoz (a los 8 años) del empleo de las estatinas es un factor predictor independiente del GIM 4,5 años después.

El GIM también tiene un valor como parámetro cuantitativo que indica la progresión de una lesión y, por tanto, tiene también un carácter evolutivo. Por esto, se lo ha incorporado al control clínico periódico de los sujetos afectados de HF, de modo que en los próximos años se podrá reevaluar el valor del GIM en los sujetos con HF.

Por otro lado, el aumento del GIM no se relaciona con ninguno de los parámetros analíticos medidos (colesterol total, colesterol ligado a HDL, cLDL, apo A-I, apo B, homocisteína y PCR). Por esto, y a pesar de que para algunos autores²⁰ el aumento de la PCR ultrasensible se asocia a un aumento del GIM en sujetos sanos, no sucede así en esta serie de sujetos con HF, por lo que ya no se incluye entre los parámetros analíticos de control de los sujetos.

El aumento del GIM sólo se ha correlacionado positivamente con la edad de modo que, al igual que los estudios comentados anteriormente, al aumentar la edad aumentó el GIM en los sujetos con HF, y este aumento es de 0,005 mm anual. Sin embargo, dada la amplitud de edades incluida en el presente estudio, se ha permitido comprobar que hay un doble comportamiento: hasta los 12 años el aumento es de sólo 0,002 mm anuales, mientras que a partir de esa edad el incremento es de 0,013 mm por año (fig. 2).

En conclusión, en los sujetos con HF el GIM carotídeo aumenta con la edad y sobre todo a partir de los 12 años, independientemente del sexo y de las variables analíticas de riesgo cardiovascular. Por otra parte, la incorporación del GIM 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 GIM para su rango de edad.

Bibliografía

- Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*. 1999;354:1234-41.
- Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2070-5.
- Järvisalo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K, Irjala K, Rönnemaa T, Hartiala JJ, et al. Increased aortic intima-media thickness: A marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation*. 2001;111:2943-7.
- National Cholesterol Education Program: Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics*. 1992;89:S551-3.
- Dalmau J, Ferrer B, Modesto V, Guillén M, Vázquez R, Corella D, et al. Concentración plasmática de homocisteína: relación con los niveles plasmáticos de ácido fólico y con el polimorfismo 677CT de la 5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa. *An Esp Pediatr*. 2002;56:409-15.
- Pesonen E. Extrinsic and intrinsic factors relating to intimal thickening in children. *Acta Paediatr Suppl*. 2004;93:43-7.
- Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003;290:2277-83.
- Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: The Bogalusa Heart study. *JAMA*. 2003;290:2271-6.
- Junyent M, Gilabert R, Núñez I, Corbella E, Vela M, Zambón D, et al. Ecografía carotídea en la evaluación de la aterosclerosis preclínica. Distribución de valores del grosor íntima-media y frecuencia de placas de aterosclerosis en una cohorte comunitaria española. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:770-4.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115:459-67.
- Freedman DS, Dietz WH, Tang R, Mensah GA, Bond MG, Urbina EM, et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: The Bogalusa Heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:159-66.
- McMahan CA, Gidding SS, Viikari JS, Juonala M, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, et al. Association of pathobiologic determinants of atherosclerosis in youth risk score and 15-year change in risk score with carotid artery intima-media thickness in young adults (from the Cardiovascular Risk in Young Finns study). *Am J Cardiol*. 2007;100:1124-9.
- Fleta J, Tejero C, Fleta B. Medidas del grosor de la íntima-media carotídea en niños y adolescentes. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:554-9.
- Virkola K, Pesonen E, Akerblom HK, Siimes MA. Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: A controlled study by ultrasound. *Acta Paediatr*. 1997;86:1203-7.
- Wiegman A, De Groot E, Hutten B, Rodenburg J, Gort J, Bakker H, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet*. 2004;363:369-70.
- De Groot E, Hovingh G, Wiegman A, Duriez P, Smit A, Fruchart JC et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109[suppl III]:III-33-III-38.
- Koeijvoets KC, Rodenburg J, Hutten BA, Wiegman A, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Low-density lipoprotein receptor genotype and response to pravastatin in children with familial hypercholesterolemia: Substudy of an intima-media thickness trial. *Circulation*. 2005;112:3168-73.
- Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:331-7.
- Rodenburg J, Vissers M, Wiegman A, Van Trotsenburg P, Van der Graaf A, De Groot E, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia. The younger, the better. *Circulation*. 2007;116:664-8.
- Järvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, et al. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1323-8.