

Aterosclerosis carotídea e intracraneal en una población pediátrica: Un estudio de autopsia

Chiquete Erwin,* Valle-Rojas Deyanira,* Rodríguez-Saldaña Joel,** Rodríguez-Flores Marcela,*** Aguirre-García Jesús,**** Flores-Silva Fernando,* Reyes-Melo Israel,* Cantú-Brito Carlos*

*Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán". Ciudad de México, D.F., México. **Resultados Médicos, Desarrollo e Investigación S.C. Ciudad de México, D.F., México. ***Clínica de Obesidad, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán". Ciudad de México, D.F., México. ****Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán". Ciudad de México, D.F., México.

Revista Mexicana de Neurociencia

Marzo-Abril, 2012; 13(2): 93-97

INTRODUCCIÓN

En su conjunto la enfermedad ateromatosa es la primera causa de muerte alrededor del mundo.^{1,2} Los países de bajo a mediano ingreso *per cápita* que viven la llamada transición epidemiológica se encuentran ahora más expuestos a los efectos de este cambio, con mayor vulnerabilidad a sus estragos económicos.^{3,4} En México las primeras causas de muerte general están íntimamente relacionadas con complicaciones agudas y crónicas de la aterosclerosis.⁵⁻⁹

De no contar con medidas preventivas adecuadas, el costo económico y social de las complicaciones de la aterosclerosis será insostenible en las siguientes décadas.^{3,4}

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta la pared de los vasos.¹⁰ Su lesión histopatológica distintiva es el ateroma, pero otras alteraciones precedentes como la estría grasa se reconocen ahora como formas incipientes de un *continuum* que eventualmente madurarán a formas avanzadas.¹⁰ Pese a que la aterosclerosis y sus com-

RESUMEN

Introducción: Existe poca información sobre la frecuencia de la aterosclerosis en los muy jóvenes. **Objetivo:** Describir la prevalencia y severidad de la aterosclerosis carotídea e intracraneal en sujetos menores a 18 años de edad. **Métodos:** Se realizó un análisis prospectivo sobre 32 menores quienes recibieron autopsia debido a causas legales, principalmente muertes por trauma accidental. Todos los sujetos tenían arterias carótidas e intracraneales indemnes y adecuadas para examen histopatológico. Las placas ateromatosas se clasificaron de acuerdo con el sistema de la American Heart Association (grado 0 = normal, grado I = lesión inicial, grado II = estría grasa, grado III = estría grasa elevada, grado IV = ateroma, grado V = fibroateroma, grado VI = lesión complicada). **Resultados:** Hubo 18 (56.2%) mujeres. La edad promedio fue de 6.5 años (mediana: 4.5, rango: 1 a 17 años). Sólo ocho (28.6%) sujetos eran mayores de 12 años. Ninguno de los pacientes padecía de diabetes, hipertensión, dislipidemia o historia familiar de muerte cardiovascular temprana. Sólo un sujeto tenía el antecedente de consumo de alcohol y tabaco. Un total de 21 (65.5%) sujetos tenían carótidas normales, cuatro (12.5%) tenían lesiones grado I, y siete (21.9%) grado III. El polígono de Willis fue normal en 19 (67.9%) sujetos, uno (3.6%) tenía lesiones grado I, seis (21.4%) grado II, uno (3.6%) grado IV y uno (3.6%) grado V. No se identificaron lesiones complicadas ni estenóticas. La

Carotid and intracranial atherosclerosis in a pediatric population: An autopsy study

ABSTRACT

Introduction: Limited information exists on the frequency of atherosclerosis in the very young. **Objective:** To describe the prevalence and severity of carotid and intracranial artery disease in subjects under the age 18 years. **Methods:** A prospective analysis was performed on 32 subjects aged < 18 years who underwent mandatory autopsy due to legal issues, mainly accidental deaths due to trauma. All these subjects had carotid and intracranial arteries undamaged and suitable for histopathological examination. Atheromatous plaques were graded according to the American Heart Association system (grade 0 = normal, grade I = initial lesion, grade II = fatty streak, grade III = raised fatty streak, grade IV = atheroma, grade V = fibroatheroma, grade VI = complicated lesion). **Results:** There were 18 (56.2%) females. Mean age was 6.5 years (median: 4.5, range: 1 to 17 years). Only eight (28.6%) subjects were older than 12 years. None of the patients had diabetes, hypertension, dyslipidemia or family history of early cardiovascular death. Only one subject had history of regular alcohol intake and smoking habit. Twenty-one (65.6%) subjects had normal carotids, four (12.5%) had grade I, and seven (21.9%) grade III lesions. The circle of Willis was normal in 19 (67.9%) subjects, one (3.6%) had grade I, six (21.4%)

severidad de la aterosclerosis correlacionó entre ambas carótidas (ρ de Spearman 0.569, $p = 0.001$), pero sorprendentemente no entre carótidas y polígono de Willis. **Conclusiones:** Lesiones incipientes del espectro de la aterosclerosis pueden encontrarse hasta en 30% de las arterias intracraneales y carótidas de mexicanos muy jóvenes.

Palabras clave: Aterosclerosis, autopsia, carótidas, intracraneal, niños, pediatría.

grade II, one (3.6%) grade IV and one (3.6%) grade V lesions. Neither complicated, nor advanced stenotic plaques were identified. Severity of atherosclerosis significantly correlated between both carotid arteries (Spearman's ρ 0.569, $p = 0.001$), but surprisingly not with intracranial arteries. **Conclusion:** Incipient lesions of the atherosclerosis spectrum can be found in about 30% of intracranial and carotid arteries in very young Mexican individuals.

Key words: Atherosclerosis, autopsy, carotids, children, intracranial, pediatrics.

plicaciones tienen como factores de riesgo características que por lo general van apareciendo (o se van reconociendo) en la etapa adulta; las primeras lesiones histopatológicas del espectro de la aterosclerosis se pueden observar desde edades muy tempranas. Esto es, la aterosclerosis es un proceso de envejecimiento común que es más o menos acelerado según otros factores de riesgo o de protección vayan sumándose a lo largo de la vida. Parece que ineluctablemente las arterias del humano están destinadas a envejecer en la forma de aterosclerosis desde el propio nacimiento. Sorprendentemente, en América Latina existen muy pocos estudios de autopsias que provean información sobre la presencia, extensión y severidad de la aterosclerosis en la población pediátrica.¹¹⁻¹⁶ El objetivo de este análisis es describir la frecuencia de aterosclerosis carotídea e intracraneal en un pequeño grupo de mexicanos menores de 18 años de edad sometidos a autopsia de ley debido a muerte accidental.

MÉTODOS

Este grupo de jóvenes es parte de un grupo de 185 individuos (hasta 90 años de edad) que fueron evaluados consecutivamente en el Servicio Médico Forense de la Ciudad de México, de noviembre de 2004 a septiembre de 2005. Todos los sujetos estudiados tenían la indicación de autopsia de ley, principalmente por causas de muerte accidental o no determinada. Ninguno de estos individuos se encontraba hospitalizado al momento del fallecimiento. El Comité de Ética del Tribunal Superior de Justicia aprobó la descripción de estos casos y su análisis macro y microscópico de las arterias de interés. Se solicitó autorización de los familiares o representante legal para la extracción y análisis de las arterias de interés, mediante firma de consentimiento bajo información.

Se estudiaron sistemáticamente cinco territorios arteriales (carótidas, polígono de Willis, coronarias, renales y aorta en toda su extensión). Aquí se describen los resultados del análisis de carótidas y polígono de Willis en el subgrupo de pacientes menores a 18 años de edad ($n = 32$). Ningún individuo padecía enfermedad cardiovascular conocida, recibía medicación para tales efectos o se encontraba hospitalizado al momento del fallecimiento. Para el subgrupo de individuos pediátricos, la causa del fallecimiento fue en todos los casos de tipo accidental. Sólo los cuerpos con arterias intactas y con < 36 horas desde el deceso fueron incluidos en este análisis. Se recabó información demográfica y de salud básica de los expedientes médicos (si estaban disponibles) o del informante (i.e., familiar o cuidador primario). Se realizaron mediciones antropométricas de peso, talla y circunferencia de cintura y cadera. Con estas mediciones se calcularon el índice de masa corporal (IMC, peso en kg dividido por la talla en m al cuadrado) e índice cintura-talla (ICT, la circunferencia de cintura en cm dividido por la talla en cm).

El polígono de Willis se obtuvo mediante excisión de la arteria basilar al nivel del mesencéfalo y separado manualmente desde la circulación posterior, luego la arteria cerebral media y finalmente las arterias cerebrales anteriores fueron removidas 2 cm por encima de la comunicante anterior. Las arterias carótidas comunes derecha e izquierda fueron removidas adyacentes a su bifurcación. Después de ser removidos, los tejidos fueron fijados en formol por 24 h. El tejido adiposo y adventicio fue removido de las carótidas y luego éstas (así como las intracraneales) recibieron un corte longitudinal a toda su extensión. Se examinaron macroscópicamente (número, extensión y severidad) y luego fueron incluidas en parafina las lesiones más avanzadas. Todos los bloques de parafina fueron cortados a 2 a 3 μm de grosor para ser teñidos (hematoxilina y eosina, tricrómica de Masson)

y analizados mediante microscopía óptica. El grado de aterosclerosis fue clasificado mediante el sistema del Consejo de Aterosclerosis de la American Heart Association^{17,18} como sigue:

- Grado 0 = normal.
- Grado I = lesión inicial.
- Grado II = estría grasa.
- Grado III = estría grasa elevada.
- Grado IV = ateroma.
- Grado V = fibroateroma.
- Grado VI = lesión complicada.^{17,18}

Las frecuencias relativas son reportadas como porcentajes. Las variables cuantitativas continuas se describen como media aritmética y desviación estándar o con mínimo y máximo, según correspondan a una distribución normal o no, respectivamente. La prueba χ^2 de Pearson fue usada para comparar las frecuencias de variables nominales cualitativas, entre dos grupos, o para evaluar la homogeneidad en la distribución de dichas variables entre tres o más grupos. La prueba t de Student fue usada en la comparación de variables cuantitativas continuas de distribución normal, entre dos grupos, o la prueba U de Mann-Whitney cuando la distribución no fue paramétrica. Se empleó, además, la correlación de Pearson para el análisis de dos variables cuantitativas continuas o la de Spearman para variables ordinales con al menos dos categorías. Todos los valores de p para comparaciones fueron calculados a dos colas y considerados como significativos cuando $p < 0.05$. El paquete estadístico SPSS v17.0 fue usado en todos los cálculos.

RESULTADOS

Hubo 18 (56.2%) mujeres y 14 (43.8%) hombres. La edad promedio fue de 6.5 años (mediana: 4.5, rango: 1 a 17 años), sin diferencias significativas entre géneros (6.67 ± 5.9 vs. 6.29 ± 6.1 ; para el femenino y masculino, respectivamente; $p = 0.86$). Sólo ocho (28.6%) sujetos eran mayores de 12 años. Ninguno de los pacientes contaba con el antecedente de diabetes, hipertensión, dislipidemia o historia familiar de muerte cardiovascular temprana. Un masculino de 17 años de edad tenía el antecedente de consumo de alcohol y tabaco.

Se encontró algún grado de aterosclerosis en 34.4% de las preparaciones de la carótida derecha (Figura 1), 31.3% en carótida izquierda (Figura 1) y en el polígono

de Willis en 32.1% (Figura 2). Un total de 21 (65.5%) sujetos tenían carótidas normales, cuatro (12.5%) tenían lesiones grado I, y siete (21.9%) grado III. El polígono de Willis fue normal en 19 (67.9%) sujetos, uno (3.6%) tenía lesiones grado I, seis (21.4%) grado II, uno (3.6%) grado IV y uno (3.6%) grado V. No se identificaron le-

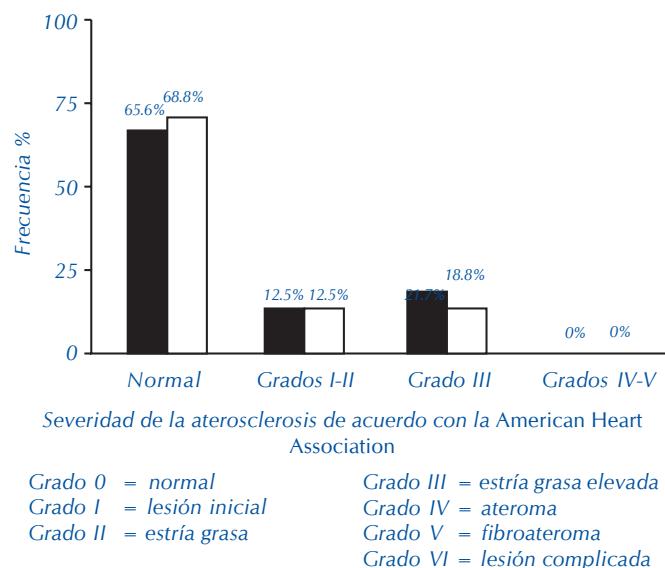


Figura 1. Severidad de la aterosclerosis carotídea en los 32 sujetos < 18 años de edad que recibieron examen histopatológico después de autopsia, de acuerdo con la clasificación de la American Heart Association.

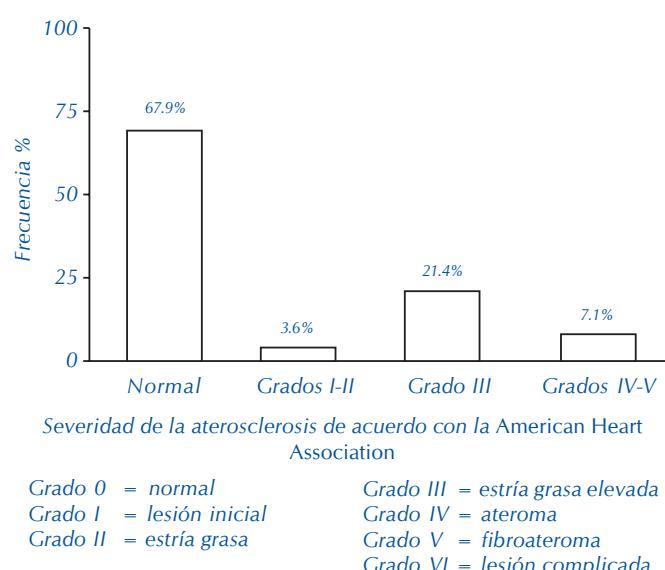


Figura 2. Severidad de la aterosclerosis intracranal en los 32 sujetos < 18 años de edad que recibieron examen histopatológico después de la autopsia, de acuerdo con la clasificación de la American Heart Association.

siones complicadas ni estenóticas. Como era de esperarse, la severidad de la aterosclerosis correlacionó entre ambas carótidas (rho de Spearman 0.569, $p = 0.001$), pero sorprendentemente no entre las carótidas y el polígono de Willis (carótida derecha y polígono de Willis: rho de Spearman 0.285, $p = 0.14$), (carótida izquierda y polígono de Willis: rho de Spearman 0.169, $p = 0.39$). Sin embargo, el número de territorios arteriales afectados (carótidas, polígono de Willis, coronarias, renales y aorta) correlacionó positiva y significativamente con la severidad de la aterosclerosis en carótida derecha (rho de Spearman 0.729, $p < 0.001$), carótida izquierda (rho de Spearman 0.556, $p = 0.001$) y polígono de Willis (rho de Spearman 0.590, $p = 0.001$).

De forma inesperada, la edad no correlacionó con la severidad de la aterosclerosis de carótidas o intracraneal, pero sí lo hizo de forma significativa, aunque en magnitud moderada, con el número de territorios afectados (rho de Spearman 0.387, $p = 0.03$). El IMC sí mantuvo una correlación positiva y significativa con el número de territorios arteriales afectados (rho de Spearman 0.492, $p = 0.03$), pero no el ICT. Ni el IMC o el ICT correlacionaron significativamente con la severidad de la aterosclerosis intracraneal o de carótidas.

DISCUSIÓN

Aquí encontramos que la frecuencia de algún grado de aterosclerosis (principalmente cambios histopatológicos iniciales) en las arterias intracraneales y carótidas pueden encontrarse en casi un tercio de los individuos en edades pediátricas. Hasta donde sabemos, éste es el primer estudio de autopsia en sujetos muy jóvenes que se enfoca especialmente en la circulación carotídea e intracraneal. Lesiones iniciales, e incluso avanzadas como el ateroma y fibroateroma se pueden observar en las arterias coronarias y aorta de autopsias de pacientes pediátricos en 30 y 20%, respectivamente.¹⁹ Además, placas elevadas (grados IV y V) pueden encontrarse en autopsias de alrededor de 13% de las aortas torácicas de niños y adolescentes latinoamericanos, 16% de aorta abdominal y 20% en coronarias.¹¹

Los factores de riesgo que conducen a enfermedad cardiovascular comienzan a gestarse desde la niñez,²⁰ y éstos determinan el grosor de la íntima de las arterias carótidas en una proporción muy significativa.²¹⁻²³ Desconocemos con precisión datos similares en las arterias intracraneales de niños, pero podemos suponer que existe una relación similar. Si la aterosclerosis es en realidad un espectro gradual de

cambios histopatológicos que comienzan desde la niñez y que progresan a una velocidad condicionada por factores que se van agregando a lo largo de la vida,^{10,24} es difícil definir con precisión cuándo la aterosclerosis deja de ser un proceso de envejecimiento arterial normal (o común) y se convierte en una enfermedad. Aunque se postula que el ateroma (lesión grado IV) es la lesión distintiva de la enfermedad propiamente dicha (condicionado por inflamación focal crónica),¹⁰ los cambios prístinos del espectro quizás sean en sí mismos condiciones de riesgo para el inicio de la inflamación activa de la placa que distingue fisiopatológicamente a la enfermedad. Se requiere urgentemente de mejores métodos de detección de lesiones incipientes *in vivo* desde edades tempranas y su seguimiento hasta la ocurrencia de una complicación aterotrombótica en edades más tardías,²⁴ para con esto definir mejor los factores de progresión y el significado clínico de los cambios histopatológicos incipientes que comienzan en la niñez. Poniéndolo en palabras simples, desconocemos si esa estría grasa en el bulbo carotídeo de un adolescente se convertirá ineludiblemente en la placa complicada que conduce a infarto cerebral del anciano.

La principal limitación de este estudio es sin duda el tamaño de muestra limitado, lo que afecta el poder estadístico y con ello la capacidad de detectar diferencias menores, pero quizás clínicamente significativas. No se practicaron análisis genéticos mediante la detección de alelos de riesgo y es posible que la investigación de información clínica no revelara factores asociados a la presencia y severidad de la aterosclerosis. Es necesario, además, la comparación de estos datos con otras poblaciones para tratar de elucidar la participación genética en el origen de esta condición.

CONCLUSIÓN

La aterosclerosis intracraneal y carotídea puede ocurrir hasta en 30% de los casos en edades pediátricas y en ausencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Esto confirma que la aterosclerosis es parte del proceso de envejecimiento de las arterias que comienza desde edades muy tempranas. Aunque factores genéticos y biológicos aún no completamente definidos podrían explicar mejor la ocurrencia de aterosclerosis en la niñez y adolescencia,²⁵ la suma de factores de riesgo ambientales y ciertas condiciones de salud (hipertensión, diabetes, obesidad, dislipidemia, entre otros) acele-

ran la progresión de esta enfermedad inflamatoria crónica que afecta la pared de las arterias.

REFERENCIAS

1. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization, 2011. (Accessed April 4, 2012, at http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/).
2. Lindholm L, Mendis S. Prevention of cardiovascular disease in developing countries. *Lancet* 2007; 370: 720-2.
3. Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqueda A, Barquera S, Rosas-Peralta M, Hernández-Avila M, de León-May ME, et al. [Chronic non-communicable diseases in Mexico: epidemiologic synopsis and integral prevention]. *Salud Pública Mex* 2008; 50: 419-27.
4. Barquera S, Tovar-Guzmán V, Campos-Nonato I, González-Villalpando C, Rivera-Dommarco J. Geography of diabetes mellitus mortality in Mexico: an epidemiologic transition analysis. *Arch Med Res* 2003; 34: 407-14.
5. Statistics on the Causes of General Mortality. SINAIS, Mexico, 2008. (Accessed April 4, 2012, at <http://sinais.salud.gob.mx/>).
6. Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, Arauz A, Villarreal-Careaga J, Barinagarrementeria F, Cantú-Brito C, para los miembros de AMEVASC. Mortalidad por enfermedad vascular cerebral en México, 2000-2008: Una exhortación a la acción. *Rev Mex Neuroci* 2011; 12: 235-41.
7. Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, Chiquete E, León-Jiménez C, Arauz A, Villarreal-Careaga J, et al. Acute care and one-year outcome of Mexican patients with first-ever acute ischemic stroke: the PREMIER study. *Rev Neurol* 2010; 51: 641-9.
8. Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Arauz-Góngora A, Villarreal-Careaga J, Barinagarrementeria F, Murillo-Bonilla LM, Chiquete E, et al. Prevalencia de estenosis carotídea en pacientes con isquemia cerebral transitoria en México. *Rev Mex Neuroci* 2010; 11: 343-8.
9. Murillo-Bonilla LM, Lizola-Hernández J, Lepe-Cameros L, Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, León-Jiménez C, Arauz A, et al. Factores predictivos de discapacidad funcional y muerte a 30 días en sujetos con infarto cerebral agudo: Resultados del Registro Nacional Mexicano de Enfermedad Vascular Cerebral (estudio RENAMEVASC). *Rev Mex Neuroci* 2011; 12: 68-75.
10. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
11. Fernández-Brito Rodríguez JE, Barriuso-Andino A, Chiang MT, Pereira A, Toros-Xavier H, Castillo-Herrera JA, Bosch-Salado C, et al. La señal aterogénica temprana: estudio multinacional de 4,934 niños y jóvenes y 1,278 autopsias. *Rev Cubana Invest Biomed* 2005; 24.
12. Cueto L, Barrios R, Alva M, García I. Prevalence and Severity of Coronary Atherosclerosis in Males Living in Mexico City: The Mexico City Project. *Cardiology* 1988; 75: 387-92.
13. Viniegra-Osorio A, Cueto-García L, Barrios del Valle R, Luna-Castaños G. [Prevention of coronary atherosclerosis: (IV): Prevalence of aortic atherosclerosis in Mexico, D.F. Its relation to coronary atherosclerosis]. *Arch Inst Cardiol Méx* 1989; 59: 415-24.
14. Luna-Castaños G, Cueto-García L, Barrios del Valle R, Viniegra-Osorio A. [Prevention of coronary atherosclerosis. (V). Prevalence of non-stenotic atheromatous rigidity in men accidentally killed in Mexico City]. *Arch Inst Cardiol Mex* 1989; 59: 449-54.
15. Hilbig A, Britto A, Coutinho LM. [Cerebrovascular disorders: analysis of 190 autopsy cases]. *Arq Neuropsiquiatr* 1988; 46: 272-7.
16. Pittella JE, Duarte JE. [Prevalence and pattern of distribution of cerebrovascular diseases in 242 hospitalized elderly patients, in a general hospital, autopsied in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, from 1976 to 1997]. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 47-55.
17. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 2462-78.
18. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-74.
19. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-6.
20. Basaldúa N, Chiquete E. Common predictors of excessive adiposity in children from a region with high prevalence of overweight. *Ann Nutr Metab* 2008; 52: 227-32.
21. Elkiran O, Yilmaz E, Koc M, Kamanli A, Ustundag B, Ilhan N. The association between intima media thickness, central obesity and diastolic blood pressure in obese and overweight children: A cross-sectional school-based study. *Int J Cardiol* 2011. [Epub ahead of print]
22. Järvisalo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K, Irlala K, Rönnemaa T, Hartiala JJ, Celermajer DS, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001; 104: 2943-7.
23. Pacífico L, Cantisani V, Anania C, Bonaiuto E, Martino F, Pascone R, Chiesa C. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 45-52.
24. Le J, Zhang D, Menees S, Chen J, Raghubeer G. "Vascular age" is advanced in children with atherosclerosis-promoting risk factors. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 8-14.
25. Roest M, Rodenburg J, Wiegman A, Kastelein JJ, Voorbij HA. Paraoxonase genotype and carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 464-6.



Correspondencia: Carlos Cantú-Brito MD, PhD.

Department of Neurology and Psychiatry, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga No. 15, Col. Sección XVI, Tlalpan. Mexico City, Mexico, 14439. Tel.: (52) 55-5487-0900 (Ext.: 2522). Fax: (52) 55-5485-1228.

E-mail: carloscantu_brito@hotmail.com

Artículo recibido: Abril 20, 2012.

Artículo aceptado: Abril 24, 2012.