

Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de La Habana

ATEROSCLEROSIS EN LA JUVENTUD. I. PATOMORFOLOGÍA Y MORFOMETRÍA SEGÚN EDAD Y SEXO, UTILIZANDO EL SISTEMA ATEROMÉTRICO*

Dr. José E. Fernández-Britto Rodríguez, Dr. Roberto Wong Navarro, Lic. Daniel Contreras Barrionuevo, Dr. Porfirio Nordet y Dr. Nils H. Sternby

RESUMEN

Se analizaron 966 aortas torácicas, 947 aortas abdominales y 958 arterias coronarias derechas de autopsias de niños y jóvenes de edades comprendidas entre 5 y 34 años, procedentes de 18 países de 5 continentes, como parte de una investigación multinacional organizada por la Organización Mundial de la Salud y la Federación Internacional de Sociedades de Cardiología desde 1986 a 1996. Para el estudio patomorfológico y morfométrico de las arterias se utilizó el sistema aterométrico, metodología considerada idónea para la caracterización de la lesión aterosclerótica en cualquier arteria, sector vascular o grupo de pacientes. Este sistema permitió mediante el análisis cualitativo, identificar las lesiones ateroscleróticas y mediante el cuantitativo, medir las áreas ocupadas por cada una de ellas y estimar o ponderar sus valores de obstrucción y estenosis intrarterial. Se analizaron los fallecidos según su edad y sexo. Se dividieron en 3 grupos de edades: de 5 a 14, de 15 a 24 y de 25 a 34 años. Los resultados más relevantes fueron: a) la confirmación de que la aterosclerosis progresa siempre con la edad en los 2 sexos; b) que las estrías adiposas están presentes desde la más temprana edad independientemente del país de procedencia, clima, tipo de alimentación, hábitos y estilos de vida; c) que el progreso más acelerado de las estrías adiposas se encontró entre las edades de 15 a 24 años; d) que las placas fibrosas comienzan a presentarse lentamente a partir de la segunda década de la vida y progresan notablemente a partir de la tercera; e) que las placas graves son excepcionales antes de los 30 años de edad y a partir de este momento progresan lentamente.

Descriptor DeCS: ATEROSCLEROSIS/patología; AORTA ABDOMINAL/patología; AORTA TORACICA/patología; VASOS CORONARIOS/patología; AUTOPSIA; FACTORES DE EDAD; SEXO.

* Investigación multinacional de la OMS/FISC (1986-1996).

Desde 1956 la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha organizado y dirigido varios grupos de expertos para investigar sobre las características patomorfológicas y morfométricas de la lesión aterosclerótica (LA).

En 1958 uno de estos grupos dirigido por Holman¹ definió 4 tipos o variedades de lesiones ateroscleróticas: estrías adiposas (EA), placas fibrosas (PF), placas complicadas y placas calcificadas. Pero, posteriormente en 1960, Holman y otros² en «Un reporte del Comité de Lesiones de la Sociedad Americana para el Estudio de la Aterosclerosis», publican que la calcificación de cualquier lesión aterosclerótica es uno de los procesos que contribuye a su complicación (placa). Estos autores consideran que ambas, las placas complicadas y las calcificadas, tienen el mismo valor de gravedad para la vida del paciente y por lo tanto deciden reunir las en una sola variedad y darles a ambas el nombre de placa complicada. Esta clasificación fue utilizada por Guzmán y otros³ en el Proyecto Internacional de Aterosclerosis. En La Habana desde 1981, Fernández-Britto y otros (Fernández-Britto JE. *Atherosclerotic lesion: a morphometric study applying a biometric system* [Thesis of Doctor in Medical Sciences, Promotion B]. Humboldt University of Berlin, 1987), sugieren denominar a la placa complicada como placa grave, para evitar la confusión entre si complicada se refiere a la clasificación de 3 o a la de 4 lesiones.

H. Stary⁴⁻⁷ en diferentes publicaciones muy importantes, desde 1992, propone una nueva clasificación para la lesión aterosclerótica en 6 tipos diferentes, basada en la utilización de microscopía electrónica, inmunohistoquímica y otras técnicas histopatológicas sofisticadas.

Con el objetivo de poder comparar los resultados de la investigación de PBDAY

(Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth = Determinantes Patobiológicas de la Aterosclerosis en la Juventud) con aquellos obtenidos por los grupos de expertos de la OMS en la investigación «Aterosclerosis de la aorta y las coronarias en cinco ciudades», publicado en 1976⁸ y también con los del proyecto Internacional de Aterosclerosis,³ así como con los interesantes e importantes resultados publicados en el proyecto PDAY⁹ desarrollado desde 1985 a 1995 en los Estados Unidos de Norteamérica, en el proyecto PBDAY desde 1985 se decidió utilizar la clasificación de la LA basada en el método de clasificación macroscópica o a simple vista, definido y utilizado por la OMS en sus proyectos internacionales anteriores desde 1957,¹ modificado en 1960.²

Desde 1990, el comité ejecutivo de PBDAY, para el mejor entendimiento de sus resultados, decidió incorporar el sistema aterométrico (SA)¹⁰⁻¹³ al análisis morfométrico de la mitad izquierda de la aorta torácica y abdominal y a la arteria coronaria derecha. El SA es un método idóneo, bien conocido para caracterizar la LA en cualquier arteria, sector arterial o grupo de pacientes. Está basado en consideraciones similares a las de los grupos de expertos de la OMS^{1,8} y del proyecto internacional de aterosclerosis,^{3,14} pero se le añaden ciertos criterios y razonamientos biofísicos (reológicos, geométricos y hemodinámicos) y matemáticos, para obtener algunos índices o para poder estimar o ponderar la gravedad de cada tipo de LA y sus consecuencias en los órganos relacionados o dependientes de esa arteria.

El objetivo del presente trabajo es investigar las características patomorfológicas y morfométricas y la distribución según edad y sexo, de la aterosclerosis de la aorta dividida en torácica y abdominal y en la arteria coronaria derecha en un grupo de

986 autopsias de niños y jóvenes de edades comprendidas entre 5 y 34 años, procedentes de 18 países de 5 continentes. En futuras publicaciones se presentarán las características individuales de cada región de la OMS y de cada centro colaborador (país) que ha participado en esta investigación.

MÉTODOS

POBLACIÓN DE AUTOPSIAS

Para la investigación patomorfológica y morfométrica de los segmentos torácico y abdominal de la aorta y la arteria coronaria derecha, se utilizó el SA, analizando la distribución de cada tipo de lesión aterosclerótica de acuerdo con el sexo y el grupo de edad correspondientes.

En el Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de La Habana (CIRAH) se recibieron, procedentes del Centro de Datos de la OMS, un total de 1 278 modelos Nos. 1 y 2, con todos los datos generales de cada sujeto autopsiado. También se recibió en el CIRAH, procedente de Malmö, Suecia, Centro Coordi-

nador del proyecto PBDAY, el material anatómico para su estudio patomorfológico y morfométrico, consistente en la mitad izquierda de la aorta dividida en 2 segmentos, el torácico y el abdominal, y toda la arteria coronaria derecha. Estas 3 arterias se procesaron siguiendo las técnicas descritas por el grupo de expertos de la OMS en 1957¹ y algunas modificaciones para la mejor aplicación del SA.¹⁰⁻¹³

Del total de 1 278 protocolos de la investigación, se pudieron utilizar con calidad para esta investigación, un total de 966 aortas torácicas, 947 aortas abdominales y 959 coronarias derechas. Cada uno de estos grupos se consideró como la población de cada uno de ellos para la aplicación del SA.

PAÍSES Y REGIONES PARTICIPANTES DE LA OMS

A continuación se mencionan los centros colaboradores de la OMS y su participación en el estudio piloto y en el estudio general, así como la cantidad de autopsias aportadas por cada centro y país respectivo.

Centros colaboradores	Estudio piloto	Estudio general	Modelo 1	Autopsias(SA)
1. Beijing, China	P	-	-	-
2. Berlín, Alemania	P	-	-	-
3. Budapest, Hungría	P	G	90	87
4. Calabar, Nigeria	P	-	-	-
5. Chandigarh, India	P	G	104	33
6. Habana, Cuba	P	G	55	54
7. Heidelberg, Alemania	P	G	211	199
8. Hong Kong	P	G	32	30
9. Hong Kong, Shatin	P	-	-	-
10. Ibadan, Nigeria	P	-	-	-
11. Kaunas, Lituania	P	G	66	65
12. Ciudad México, México	P	G	155	59
13. Peradeniya, Sri Lanka	P	G	424	320
14. Riga, Latvia	P	G	48	44
15. Siena, Italia	P	G	19	13
16. Tashkent, Uzbekistán	P	-	-	-
17. Tokyo, Japón	P	-	-	-
18. Yaounde, Camerún	P	G	73	62

P = Participación en el estudio piloto G = Participación del estudio general

Modelo 1 = Total de la información general de cada paciente autopsiado (Protocolo).

SA = Total de arterias (aorta torácica, aorta abdominal y coronaria derecha) analizadas utilizando el sistema atermétrico.

REGIONES DE LA OMS

AFRO, África, representada por Camerún.
AMRO, América Latina, representada por La Habana, Cuba y Ciudad de México, México.

EURO, Europa, representada por Heidelberg, Alemania; Siena, Italia; Kaunas, Lituania; Riga, Latvia y Budapest, Hungría.

SEARO, Sur Este Asiático, representada por Chandigarh, India y Peradeniya, Sri Lanka.

WPRO, Oeste Asiático, representada por Hong Kong.

Para esta investigación específicamente se crearon de la población general, otras regiones OMS de la forma siguiente:

PD, países en desarrollo, donde se agrupan AFRO, AMRO, SEARO y WPRO, de acuerdo con los países que integran estas regiones: Camerún, Cuba y México, India y Sri Lanka y Hong Kong respectivamente. E-EURO, países de Europa del Este, Alemania e Italia.

O-EURO, países de Europa del Oeste, Latvia, Lituania y Hungría.

Regiones (OMS)	Modelo 1	Autopsias (SA)
AFRO	73	66
AMRO	210	113
EURO	434	408
SEARO	528	353
WPRO	32	30
PD	843	562
E-EURO	204	196
O-EURO	230	212

SA = Total de arterias (aorta torácica, aorta abdominal y coronaria derecha) analiza das utilizando el sistema aterométrico.

PROCEDIMIENTOS TÉCNICOS

Después de disecadas las arterias coronarias, se lava suavemente la íntima con agua corriente y se separa suavemente la adventicia. Se adhiere por el resto de la cara adventicial sobre cartones previamente humedecidos e identificados con el número de la necropsia, dejando expuesta la íntima (endartería). Se envuelven las muestras con algodón, y se fijan en formalina neutra al 10 % por más de 48 h. Posteriormente se procede a la tinción de las arterias. Para una mejor identificación de las lesiones ateroscleróticas se hace uso del método de coloración descrito por Holman y otros.¹⁵ Las arterias así coloreadas se guardan bien identificadas hasta proceder a sus análisis cualitativo y cuantitativo.

ANÁLISIS CUALITATIVO Y CUANTITATIVO

Análisis cualitativo. Una vez fijadas y coloreadas las arterias, se identifican (diagnóstico) los diferentes tipos de lesiones mediante la observación macroscópica y la palpación, o con la ayuda del microscopio estereoscópico cuando es necesario: la estría adiposa y la placa adiposa (lesión aterosclerótica grado I), ambas consideradas con el término estría adiposa (EA); la placa fibrosa (PF) o lesión aterosclerótica grado II y la placa «grave» (PG) o lesión aterosclerótica grado III (esta resulta de la suma de las placas complicada y calcificada). La endarteria se mapea y se calca en un acetato milimetrado cada tipo de lesión, bien identificada, así como su superficie total.

Análisis cuantitativo. El estudio cuantitativo de las lesiones ateroscleróticas se realizó de forma computadorizada utilizando para esto un digitalizador MYPAD-A3 modelo K510 mk2 acoplado a una PC

Pentium 200 Mhz, 32 RAM corriendo un programa especialmente confeccionado para este tipo de trabajo Atherosoft I. Con el «mouse o ratón» del digitalizador se recorrieron los contornos de las áreas delimitadas en el análisis cualitativo, así como la longitud del sector vascular y se obtuvieron las áreas de las lesiones y el total de la endarteria medido en milímetros cuadrados y su longitud en milímetros (Fernández-Britto, JE. Atherosclerotic lesion: a morphometric study applying a biometric system [Thesis of Doctor in Medical Sciences, Promotion B]. Humboldt University of Berlin, 1987).^{1-3,10-15}

PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS UTILIZADOS

Descriptivos: media aritmética, desviación estándar, valores mínimo y máximo.

Comparativos: prueba de la «t» de Student.

Correlativos: coeficiente de correlación de Pearson.

Multivariada: coeficiente de correlación canónica, Anova y Manova.

Los resultados de los estadísticos «t» de Student, Pearson, Anova y Manova se presentan en otras publicaciones.

TRATAMIENTO AUTOMATIZADO DE LA INFORMACIÓN

El tratamiento automatizado de la información se realizó en una PC Pentium 200Mhz-32MB RAM, utilizando los software Atherosoft I-IV y el paquete estadístico comercial NCSS (Number Cruncher Statistical System) versión 5.4.

RESULTADOS

La distribución de los niños y jóvenes autopsiados según el sexo y los grupos de edad, se presenta en la tabla 1.

Como puede observarse en la tabla 2, el porcentaje de sujetos afectados por estrías adiposas fue muy elevado para la aorta torácica (99,6) y para la aorta abdominal (95,8), y aunque menor para la coronaria derecha (64,6), todavía debe considerarse muy elevado dada la corta edad de los fallecidos. El porcentaje de superficie intimal ocupado por este tipo de lesión aterosclerótica también debe considerarse muy elevado para estas edades. En la aorta torácica el 32,6 % del total de íntima estaba ocupado por estrías adiposas, el 38,6 % en la aorta abdominal y el 12 % en la coronaria derecha.

En relación con la distribución de las placas fibrosas (lesión aterosclerótica tipo II), en la población de sujetos autopsiados el número de personas afectadas y la superficies de íntima ocupada fueron mucho menores (tabla 2). En la aorta torácica (AT) se afectaron 121 personas para el 12,7 % del total con una superficie intimal ocupada de 0,9 %. En la aorta abdominal (AA) resultaron afectadas 156 personas para el 16,3 %, con un área ocupada por placas fibrosas de 3 % y resulta interesante destacar que para la coronaria derecha (CD) aún más sujetos resultaron afectados, 195 para el 20,4 % del total, con un área ocupada del 3 %.

Como es lógico en esta población de menores de 35 años existen muy pocos pacientes que hayan tenido placas graves (tabla 2), solamente 5 en la AT, 7 en la AA y 4 en la CD.

TABLA 1. Distribución de los sujetos autopsiados según arteria, sexo y grupo de edad

Arteria Grupo de edad	At (966)		AA (947)		CD (958)	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
5 - 14	71	43	69	39	69	43
15 - 24	287	96	282	95	284	96
25 - 34	357	112	350	112	357	109
Total	715	251	701	246	710	248

AT: Aorta torácica; AA: Aorta abdominal; CD: Coronaria derecha

TABLA 2. Lesiones ateroscleróticas e índices aterométricos. Número de sujetos afectados y media aritmética del porcentaje de área intimal ocupada por lesión aterosclerótica en las 3 arterias

Lesión aterosclerótica	Aorta torácica		Aorta abdominal		Coronaria derecha	
	Sujetos afectados n (%)	Área afectada media (%)/DE	Sujetos afectados n/%	Área afectada media (%)/DE	Sujetos afectados n/%	Área afectada media (%)/DE
Estría adiposa	949/99,6	32,6/22,10	918/95,8	38,6/26,3	621/64,8	12/20
Placa fibrosa	121/12,7	0,9/4,8	156/16,3	3/1	195/20,4	3/7
Placa grave	5/0,5	0,03/0,04	7/0,7	0,1/2	4/0,4	0,1/2,6
Lesión elevada	122/12,63	0,95/5,3	156/16,47	3,2/1,8	195/20,35	2,6/6,5
Total aterosclerosis		33,6/21,6		41/28,3		14,7/17,3
	n = 966		n = 947		n = 958	
		Índices aterométricos				
Obstrucción	1,9		6,7		5	
Estenosis	2,2		9,8		18	
Benignidad	99		96		97	

DE: desviación estándar

En la tabla 3 se puede observar la distribución según el sexo, de las diferentes lesiones ateroscleróticas en los 3 tipos de arterias estudiadas (AT, AA y CD), así como el área intimal ocupada por cada tipo de lesión.

En lo concerniente a los índices aterométricos de severidad o ponderación de gravedad (tabla 3), en ambas aortas el sexo femenino exhibió los mayores valores tanto para la obstrucción como para la estenosis, pero en la CD los valores de la obstrucción y la estenosis fueron mayores en el sexo masculino.

La tabla 4 muestra la distribución de la población de sujetos afectados de acuer-

do con el grupo de edad al que pertenecían en el momento de su muerte, así como el área intimal afectada por las diferentes lesiones ateroscleróticas en las 3 arterias objeto de estudio.

Con relación a la distribución de los valores del índice de obstrucción (tabla 4) se puede observar que a medida que la edad progresa la obstrucción es mayor en la AA y en la CD, solamente en el primer grupo de edad para la AT se exhibieron los valores mayores de obstrucción. El índice de estenosis exhibió sus valores mayores a medida que la edad aumentó con resulta-

TABLA 3. Lesiones ateroscleróticas e índices aterométricos. Número de sujetos afectados y media aritmética del porcentaje de área intimal ocupada por lesión aterosclerótica en las 3 arterias según sexo

Lesión aterosclerótica	Sexo	Aorta torácica Afectación		Aorta abdominal Afectación		Coronaria derecha Afectación	
		Sujetos n/%	Área %	Sujetos n/%	Área %	Sujetos n/%	Área %
Estría adiposa	M	703/98,3	34,1	681/97,1	38,1	466/65,6	10,2
	F	241/96,0	28,6	237/96,3	40,0	155/62,5	17,2
Placa fibrosa	M	81/11,3	0,8	113/16,1	3,0	163/22,9	3,1
	F	40/15,9	1,2	43/17,4	3,7	32/12,9	1,2
Placa grave	M	3/0,4	0,01	5/0,7	0,1	4/0,6	0,01
	F	2/0,8	0,07	2/0,8	0,04	0/	0
Lesión elevada	M	82/11,47	0,83	113/16,12	3,09	163/22,96	3,22
	F	40/15,94	1,29	43/17,48	3,64	32/12,90	1,18
Total aterosclerosis	M		34,9		41,3		13,4
	F		29,9		43,8		18,4
	M	n = 715		n = 701		n = 710	
	F	n = 251		n = 246		n = 248	
Índices aterométricos							
Obstrucción	M	1,6		6,4		6,6	
	F	2,6		7,5		2,4	
Estenosis	M	1,8		9,2		22	
	F	3,2		11,4		8	
Benignidad	M	99		96		96	
	F	98		96		96	

dos similares en las 3 arterias (AT, AA, CD). En perfecta concordancia con los resultados de los índices de obstrucción y estenosis se comportó el de benignidad, donde los valores menores se observaron a medida que la edad fue progresando.

Los valores en % de área intimal ocupada por los 3 tipos de lesiones ateroscleróticas (EA, PF y PG), así como el de lesiones elevadas y el total de aterosclerosis, distribuidos según el sexo y el grupo de edad de cada sujeto se exponen en la tabla 5. En lo referente a la EA

a medida que la edad progresó se observaron mayores valores de área intimal ocupada para las 3 arterias. En el primer grupo de edad, en la AT y CD las hembras exhibieron mayores áreas ocupadas que los varones, no así en la AA. En los grupos segundo y tercero las hembras presentaron más área ocupada en la AA y CD. Con relación a las placas fibrosas en el primer grupo predominaron los varones en ambas aortas, mientras que en el segundo y tercer grupos predominaron los valores de las hembras en ambas aortas.

TABLA 4. Lesiones ateroscleróticas e índices aterométricos. Número de sujetos afectados y media aritmética del porcentaje de área intimal ocupada por lesión aterosclerótica en las 3 arterias según grupo de edad

Lesión aterosclerótica	Grupo de edad	Aorta torácica		Aorta abdominal		Coronaria derecha	
		Sujetos n/%	Área %	Sujetos n/%	Área %	Sujetos n/%	Área %
Estría adiposa	I	99/86,8	14,0	89/82,8	14,4	33/29,4	8,5
	II	379/80,8	33,8	368/97,6	37,0	226/59,4	10,7
	III	466/99,3	36,2	461/99,8	45,5	362/77,7	13,8
Placa fibrosa	I	8/7,0	0,2	4/4,6	0,3	5/4,4	0,5
	II	46/9,8	0,6	34/9,0	1,7	56/14,7	1,6
	III	67/14,3	1,3	117/25,3	5,1	134/28,7	3,8
Placa grave	I	0/	0	0/	0	0/	0
	II	1/0,2	0,03	0/	0	0/	0
	III	4/0,8	0,03	7/1,5	0,2	4/0,8	0,2
Lesión elevada	I	8/7,02	0,25	5/4,63	0,35	5/4,46	0,54
	II	46/12,01	0,69	34/9,02	1,68	56/14,74	1,63
	III	68/14,50	1,34	117/25	5,21	134/28,7	4,08
Total aterosclerosis	I		14,3		14,8		9,0
	II		34,5		38,8		12,4
	III		37,5		50,8		18,0
	I		n = 114		n = 108		n = 112
	II		n = 383		n = 377		n = 380
	III		n = 469		n = 462		n = 466
Índices aterométricos							
Obstrucción	I		4		0,7		1
	II		1		3		3
	III		2		10		3
Estenosis	I		0,7		1		9
	II		1		5		11
	III		2,9		15		27
Benignidad	I		99		99		99
	II		99		98		98
	III		98		94		95

Los índices aterométricos (tabla 5) presentaron las características siguientes: la obstrucción se incrementó con la edad en uno y otro sexos y para las 3 arterias los cambios más significativos se observaron en la CD entre el segundo y el tercer grupo en los 2 sexos. En ambas aortas en los primeros y segundos grupos los varones exhibieron los mayores valores, mientras en la CD para el primero y tercero

predominaron las hembras y para el segundo los varones. El índice de estenosis también exhibió un incremento constante con la edad en las 3 arterias. Los mayores valores en el primer grupo correspondieron a las hembras en la AT y CD y en el segundo grupo los varones presentaron los mayores valores en las 3 arterias. En el tercer grupo en los varones predominaron los mayores valores en la AA y la CD. Los

TABLA 5. Lesiones ateroscleróticas e índices aterométricos. Valores (%) de la media aritmética de íntima afectada por lesión aterosclerótica en las 3 arterias según grupo de edad y sexo

Variables	Grupo de edades	Aorta torácica		Aorta abdominal		Coronaria derecha	
		Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
Estrías adiposas	5-14	14,008	14,16	15,128	13,292	7,012	10,973
	15-24	35,274	29,577	36,765	38,088	9,012	16,046
	25-34	37,112	33,454	43,759	51,097	11,805	20,748
Placas fibrosas	5-14	0,313	0,137	0,413	0,296	0,518	0,624
	15-24	0,358	1,609	1,450	2,519	1,907	0,881
	25-34	1,299	1,339	4,864	5,912	4,557	1,723
Placas graves	5-14	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	15-24	0,0	0,124	0,0	0,0	0,0	0,0
	25-34	0,031	0,057	0,246	0,089	0,309	0,0
Lesiones elevadas	5-14	0,313	0,134	0,401	0,262	0,504	0,610
	15-24	0,356	1,715	1,420	2,467	1,880	0,872
	25-34	1,319	1,396	4,969	6,001	4,826	1,677
Total aterosclerosis	5-14	14,322	14,301	15,541	13,588	7,531	11,598
	15-24	35,632	31,310	38,216	40,607	10,919	16,927
	25-34	38,443	34,850	48,871	57,099	16,672	22,471
n =	5-14	71	43	69	39	69	43
n =	15-24	287	96	282	95	284	96
n =	25-34	357	112	350	112	357	109
Índices aterométricos							
Obstrucción	5-14	6,27	2,75	8,26	5,92	10,37	12,48
	15-24	7,16	3,59	12,9	5,03	18,14	17,62
	25-34	26,91	28,5	18,49	12,02	30,043	34,46
Estenosis	5-14	1,02	4,22	14,09	10,88	14,18	18,0
	15-24	8,32	4,45	25,76	18,38	32,7	23,76
	25-34	28,72	33,27	34,57	17,59	38,8	34,5
Benignidad	5-14	99,6	99,8	99,5	99,7	99,4	99,3
	15-24	99,6	98,2	98,5	97,4	98,0	99,1
	25-34	98,6	98,6	94,8	93,9	95,1	98,2

valores de los índices de benignidad disminuyen a medida que la edad aumenta en las 3 arterias para los dos sexos.

DISCUSIÓN

En esta investigación quedó claramente demostrado que las LA aparecen en casi

todos los sujetos estudiados en PBDAY muy temprano en la vida, ya desde los 5 años, que es la menor edad donde se recolectaron sujetos en PBDAY en ambos segmentos de aorta y también en la CD. La mayoría de los sujetos aun a esta corta edad se encontraban afectados por EA; en la AT casi el 100 %. Esto significa que la aterosclerosis, representada principalmente

por las EA en esta temprana edad, es una enfermedad distribuida por todo el mundo, presente en todos los continentes y en todos los países, desde los 5 años de edad, independiente del clima, el tipo de alimentación, la cantidad de alimentos consumidos, las costumbres, los hábitos y el estilo de vida. También las PF se observaron en menores de 15 años pero en muy pequeñas cantidades.

Resultados similares fueron presentados por Vihert,¹⁶ pero en esta investigación la edad de los sujetos autopsiados se consideró a partir de los 10 años, mientras en PBDAY se comenzó desde los 5 años. Un grupo de coordinación en China,¹⁷ también encontró EA en niños entre 5 y 10 años de edad. Berenson y otros¹⁸ en el Estudio del Corazón de Bogalusa, en necropsias de personas entre 6 y 30 años de edad, encontró diferencias entre la aorta y las coronarias en la distribución de las EA y las PF. Las EA en la aorta se encontraron en proporciones de entre 0 y 70 % mayor en los negros (32 %) que en los blancos (20 %) para $p < 0,001$, y en las CD con un rango de 0 a 22 % y como promedio el 3 %.

Strong y otros,^{19,20} señalan que casi todos los sujetos tienen algún tipo de LA en la aorta y en la CD. En PBDAY se encontraron valores de 99,6 % en la AT; 95,8 % en la AA y 64,7 % en la CD mostraron algún tipo de LA. También Strong^{19,20} y el grupo de PDAY reportaron en los grupos de edad entre 15 y 25 años para la AT entre 19,1 y 22,9 % de íntima ocupada por EA en blancos y negros respectivamente. En la AA entre 34,6 % y 30,2 % y en la CD 4,2 a 8 %, en blancos y negros por igual. En PBDAY, la cantidad de EA fue muy similar pero algo más elevada que en PDAY para sujetos entre 15 y 24 años: la AT el 33 %, AA el 37 % y la CD 10,7 % de íntima cubierta por EA. Se debe men-

cionar que en PDAY la íntima cubierta fue estimada mediante la gradación a simple vista mientras que en PBDAY las mediciones se hicieron mediante un digitalizador acoplado a una computadora y con un software especial llamado Atherosoft.

Otros resultados de PBDAY reportados por el Centro de Referencia de Siena, de la estimación cuantitativa de los vasos, Tanganelli y otros²¹ mencionan que las lesiones lipídicas se encontraron en todas las 355 AT y en las 343 AA, en completo acuerdo con lo reportado por el Centro de Investigaciones y Referencia de La Habana (CIRAH), como resultado de la utilización del sistema aterométrico. También Tanganelli y otros²¹ coinciden en que la distribución de las EA es independiente de los diferentes grupos geográficos, de su procedencia, sexo y edad. En la AT²¹ la probabilidad de ocurrencia de las lesiones lipídicas fue menor (0 a 33 %) en toda la superficie ventral con la única excepción de pequeñas áreas inmediatamente craneales al ostium del tronco celíaco. Las mayores probabilidades de presencia de lesiones (> 50 %) se observaron en la superficie dorsal de la aorta torácica con extensión lateral a partir del ostium de las arterias intercostales. En la AA la mayor probabilidad se encontró entre los orificios de las arterias subcostales y las lumbares, en la superficie ventral caudal al ostium del tronco celíaco entre ambos orificios de las arterias mesentéricas.

En Siena²¹ se reportaron lesiones elevadas en el 7,1 % de la AT y 25 % de la AA, principalmente localizadas en las superficies dorsolateral y caudal al ostium de las arterias renales. Tanganelli²¹ y otros²²⁻²⁵ encontraron más LA de EA y elevadas en la AA que en la AT. Similares resultados se encontraron en la aplicación del SA en el CIRAH.

Sin embargo se encontraron algunas diferencias entre Siena y La Habana; ellos reportan menos EA en el tercer grupo de las hembras que en el segundo, aunque no estadísticamente significativo, pero en La Habana (CIRAH) el tercer grupo se interpretó como el más afectado, tanto en los varones como en las hembras, en las 3 arterias.

Matsuda y Ross,^{24,25} Tanganelli y otros²¹ y muchos investigadores expertos en aterosclerosis²⁵⁻³⁵ plantean que las EA son las precursoras de las PF y éstas las de las PG, interpretándose estas transformaciones aceleradas como producto de las agresiones que se cometen contra la pared arterial y contra el metabolismo general del paciente durante su vida. Un hecho que refuerza estos criterios es precisamente que las placas fibrosas se desarrollan en las mismas áreas donde se encuentran las EA. La disminución de las EA coincide con el incremento en la formación de las PF (Fernández- Britto, JE. Atherosclerotic lesion: a morphometric study applying a biometric system [Thesis of Doctor in Medical Sciences, Promotion B]. Humboldt University of Berlin, 1987).^{17,25-35}

La evolución y el progreso de las LA quedaron demostrados por las transformaciones de superficie intimal ocupada por EA a PF y de éstas a las graves, principalmente en la CD y en la AA. Los valores medios de porcentaje de íntima afectada de AA por EA fueron de 38,6 % y por PF de 3 %, mientras en la CD de EA fueron 12 % y por PF fueron también de 3 %. Este hecho significa la transformación más rápida de EA en PF en la CD que en la AA.

El porcentaje de superficie intimal ocupada por placas graves en la CD fue mayor que en la AA y en ésta fue mayor que en la AT. Las PG (complicadas y calcificadas) son excepcionales en sujetos menores de 20 años de edad y raras en menores de 30 años. Ellas comienzan a presentarse regularmente en la cuarta década de la vida.

El mayor progreso de la aterosclerosis

se observó entre el primero y el segundo grupo de edad, considerablemente mayor que entre éste y el tercero. El mayor progreso de las EA se observó entre los 15 y los 24 años de edad, pero en la CD este aumento es similar entre el segundo y el tercer grupo. El total de aterosclerosis en la CD es siempre menor de 1/3 que en ambos segmentos de aorta en estos grupos de edades. Se debe interpretar que la transformación de las EA en PF es precisamente lo que introduce el patrón de desarrollo de la LA en estas edades. La expresión de los índices ponderativos del SA refuerza la observación de que el índice de estenosis aumenta mucho más entre el segundo y el tercer grupo de edad. El índice de benignidad muestra claramente que el primer grupo de edad tiene los mayores valores, lo que expresa la menor afectación aterosclerótica; igualmente la segunda posición le corresponde al segundo grupo de edad y así sucesivamente.

La prevalencia de PF en el estudio de Bogalusa¹⁸ reportó un 23 % en ambas aortas y un 44 % en la CD, pero la superficie intimal ocupada no fue más extensa (rango 0,1 a 12 %). En PDAY¹⁹ las lesiones elevadas en sujetos menores de 25 años en la AT presentaron un rango de 0,1 % a 1,3 % en los blancos y negros y en menores de 35 años de 0,8 a 1,4 %. En menores de 25 años en la AT 0,4 a 0,8 % y en menores de 35 años de 7,1 a 9,2 %. En PBDAY y en menores de 25 años en la AT el promedio de íntima ocupada por lesiones elevadas fue de 0,69 % y en menores de 35 años fue de 1,34 %; en la AA en menores de 25 años fue de 1,68 % y en menores de 35 años fue de 5,21 %. En la CD en PDAY en menores de 25 años 1,1 % en blancos y 1,2 % en negros, mientras que en PBDAY fue de 1,6 % y en menores de 35 años fue de 4,08 %.

Existen muchas publicaciones relacionadas con el progreso de la aterosclerosis

con la edad.^{4,26,29-32} En este trabajo fue claramente demostrado, de acuerdo con la cantidad de íntima ocupada por diferentes tipos de LA (EA, PF y PG), así como lesiones elevadas (PF + PG) en las 3 arterias en el set de sujetos autopsiados. Resultados similares se reportan en PDAY^{19,20} y en Bogalusa.¹⁸

Strong y otros¹⁹ como resultado de PDAY señalan que la extensión de aterosclerosis aumenta en los grupos de 5 en 5 años de los 15 hasta los 34 años. Las lesiones elevadas aumentan con la edad en prevalencia y extensión de íntima ocupada en la aorta y la CD. Como resultado de PDAY¹⁹ se menciona que la edad está estadísticamente asociada con el porcentaje de íntima ocupada por todas las lesiones ateroscleróticas (aterosclerosis total) y de lesiones elevadas en la aorta y CD. Estos criterios se confirman en PBDAY. En el estudio de PBDAY el total de aterosclerosis en la AT presentó el 33,6 % de íntima ocupada por LA en el set de autopsias, en la AA el 41 % y en CD el 14,7 %, pero también en el tercer grupo de edad (25 a 34 años), en AT fue encontrado el 37,5 %, en AA 50,8 % y en la CD 18 % de íntima ocupada.

CONCLUSIONES

1. La aterosclerosis, representada principalmente por las estrías adiposas en edades tempranas es una enfermedad de distribución universal, presente en casi todas las autopsias analizadas en PBDAY, independientemente de la región geográfica, el clima, el tipo de alimentación, la cantidad de alimento consumido, las costumbres, los hábitos y el estilo de vida.
2. Las estrías adiposas estuvieron presentes desde los 5 años de edad en ambos segmentos de la aorta (torácica y abdominal) y en la coronaria derecha. Su mayor desarrollo se observó entre los 15 y 24 años de edad. Las hembras se mostraron más afectadas en las 3 arterias hasta los 15 años, pero a partir de esa edad las EA predominaron en ese sexo en la AA y la CD.
3. Las placas fibrosas comienzan su desarrollo lentamente durante la segunda década de la vida progresando de manera continua durante la tercera y más rápidamente durante la cuarta década. Los varones presentaron placas fibrosas antes que las hembras en ambas aortas y en la coronaria derecha en todos los grupos de edad.
4. El porcentaje de superficie íntima ocupada por placas graves en la coronaria derecha fue superior al de la aorta abdominal y el de ésta superior al de la torácica. Las PG son excepcionales antes de los 20 años de edad y muy raras antes de los 30. Comienzan su aparición regularmente a partir de la cuarta década de la vida.
5. La transformación de las lesiones ateroscleróticas de EA a PF y la de ésta a PG es continua y su progreso más acelerado correspondió en primer lugar a la CD, después a la AA y en último lugar a la AT. Este proceso queda demostrado por los valores observados en los índices aterométricos (obstrucción, estenosis y benignidad).
6. El progreso de la aterosclerosis con la edad también quedó demostrado con los valores de los índices aterométricos. Los varones exhibieron los mayores valores en los índices de obstrucción y de estenosis en la AA y la CD, mientras que las hembras en la AT.
7. Los datos obtenidos mediante los índices aterométricos del SA demuestran la utilidad de esta metodología para caracterizar la LA en cualquier arteria o grupo de pacientes.

ANEXO

OMS/FISC, 1986-96

Organización Mundial de la Salud/Federación Internacional de Sociedades de Cardiología.

Proyecto: "Elementos determinantes patobiológicos de la aterosclerosis en la juventud"

Comité de Dirección: Miembros

M. Anker - Ginebra, Suiza

J. Cox - Ginebra, Suiza

J.E. Fernández-Britto - La Habana, Cuba

I. Gyarfás - OMS Ginebra, Suiza

A. Kadar - Budapest, Hungría

G. Mall - Heidelberg, Alemania

P. Nordet - OMS, Ginebra, Suiza

N.H. Sternby - Malmö, Suiza

A.M. Vikhert - Moscú, Federación Rusa

G. Weber - Siena, Italia

Invitados también:

E.G.J. Olsen - Londres, Reino Unido

M. Perry - St. Louis, Washington, USA

R. Wissler - Chicago, USA

J.P. Strong - New Orleans, USA

Centros de Referencia de PBDAY

Budapest, Hungría: Prof. A. Kadar y Dr. G. Illyés

Ginebra, Suiza: Profs. J. Cox y G. Gabbiani

La Habana, Cuba: Prof. J.E. Fernández-Britto

Heidelberg, Alemania: Prof. G. Mall y Dr. I. Siemens

Malmö, Suecia: Prof. N.H. Sternby

Moscú, Federación Rusa: Prof. A.M. Vikhert

Siena, Italia: Prof. G. Weber, Drs. P.

Tanganelli y G. Bianciardi.

Centros colaboradores PBDAY

Beijing, RP China: Drs. Wen-Ying Huang y Thao Peizhen

Berlín, Alemania: Dr. F. Vollmar

Budapest, Hungría: Prof. A. Kadar y Dr. G. Illyés

Calabar, Nigeria: Prof. Ed. B. Attahj Provost

Chandigarh, India: Dr. B.N. Datta

La Habana, Cuba: Prof. J.E. Fernández-Britto

Heidelberg, Alemania: Prof. G. Mall, Dr. I. Siemens

Hong Kong: Prof. F.C.S. Ho y Dr. L.J. Mc Guire

Ibadan, Nigeria: Prof. T.A. Junaid

Kaunas, Lituania: Prof. E. Stalioraityte y Z. Januskevicius

Ciudad de México, México: Drs. L. Cueto y C. Posadas R.

Peradeniya, Sri Lanka: Dr. S. Mendis

Riga, Latvia: Dr. V.A. Volkov

Siena, Italia: Profs. G. Weber, G. Bianciardi y P. Tanganelli

Tashkent, Uzbekistán: Dr. M.S. Abdullakhodjaeva

Tokyo, Japón: Dr. T. Ishii

Yaoundé, Camerún: Dr. A. Mbakop

SUMMARY

966 thoracic aortas, 947 abdominal aortas and 958 right coronary arteries were analyzed in autopsied children and young people aged 5 to 34 years from 18 countries in 5 continents, as part of a multinational research study from 1986 to 1996 organized by the World Health Organization and the International Societies Federation of Cardiology. The atherometric system, which is considered to be an ideal methodology to characterize the atherosclerotic lesion in any artery, vascular area or group of patients, was used for the pathomorphological and morphometric study of the arteries. This system allowed to detect the atherosclerotic lesions by a qualitative analysis and to measure the areas occupied by them and estimate/weigh their obstruction and intraarterial stenosis indices by the quantitative analysis. The deceased were examined by age and sex and divided into 3 age groups: 5 to 14, 15 to 24 and 25 to 34 years. The most relevant results which were confirmed by this study were: a) the atherosclerosis increases with rising age level in males and females alike. b) fatty streaks begin with the earliest age regardless of the country of origin, climate, type of food, habits and ways of life. c) the fastest progression in fatty streaks was found in people aged 15 to 24 years. d) fibrous plaques slowly occur during the second decade of life and remarkably progresses in the third decade of life. e) the severe plaques exceptionally occur before the 30 years-old age and from that moment on, the slowly develop.

Subject headings: ATHEROSCLEROSIS/pathology; AORTA, ABDOMINAL/pathology; AORTA, THORACIC/pathology; CORONARY VESSELS/pathology; AUTOPSY; AGE FACTORS; SEX.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Study group on the classification of atherosclerotic lesions Geneva, (Technical Report Series) 1958:143.
2. Holman RL, Brown BW, Gore I, MacMillan GC, Paterson JC, Pollack O, et al. An index for the evaluation of arteriosclerotic lesions in the abdominal aorta. A report by the Committee on Lesions of the American Society for the study of Atherosclerosis. *Circulation* 1960;28:1137.

3. Guzman MA, McMahan CA, McGill HC Jr. Selected methodology aspects of International Atherosclerosis Project. *Lab Invest* 1968;18:479-97.
4. Sary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992;421(4):277-90.
5. Sary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J* 1994; 11 (Suppl E):3-23.
6. Sary HC, Bleakley CA, Glagov S, Guyton JR, Insull WJr, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. *Circulation* 1994;89:2462-78.
7. Sary HC, Bleakley CA, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull WJr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation* 1995;92:1355-74.
8. WHO. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in five towns. *Bull World Health Organ* 1976;53(5-6):485-645.
9. PDAY Study Protocol and Manual of Procedures. Chicago: 1976.
10. Fernández-Britto JE, Carlevaro PV. An atherometric system to study atherosclerotic lesion and its organ-related consequences. *Path Res Pract* 1987;182(4):488.
11. .Atherometric system: morphometric standardized methodology to study atherosclerosis and its consequences. *Gegenbaurs Morphol Jahrb* 1989;135:1-12.
12. Fernández-Britto JE, Carlevaro PV, Bacallao J, Koch AS, Guski H. Atherosclerotic lesion: morphometric weighting indices to characterize severity. *Z Klin Med* 1987;42:1885-8.
13. .The lesional state vector: a new approach to characterize the atherosclerotic lesion. *Zentrebll Allg Pathol* 1987;133:361-8.
14. Guzman MA, McMahan CA, Strong JP. Unaided visual estimation of atherosclerotic lesions: biological variability compared with grading variability. *Lab Inves* 1974;31:398-402.
15. Holman RL, McGill HC Jr, Strong JP, Geer JC. Technics for studying the atherosclerotic lesions. *Lab Invest* 1958;7:42-9.
16. Vihert AM. Atherosclerosis of the aorta in five towns. *Bull World Health Organ* 1976;53(5-6):501-8.
17. A Pathological Survey of Atherosclerosis Lesions of Coronary Artery and Aorta in China. *Path Res Pract* 1985;180:457-62.
18. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman WP III, Srinivasan SR, Webber LS, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study) *Am J Cardiol* 1992;70:851-8.
19. Strong JP, PDAY Research Group. Natural history and risk factors for early human atherogenesis. *Clin Chem* 1995;41(1):134-8.
20. Strong, JP, Oalmann MC, Malcom GT, Newman WP III, McMahan, PDAY Research Group. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY). Rationale, methodology and selected risk factors findings. *Cardiovasc Risk Factors* 1995;2(1):22-30.
21. Tanganelli P, Bianciardi G, Simoes C, Attino V, Tarabochia B. Weber G. Distribution of lipid and Raised lesions in aortas of young people of different geographic origins (WHO-ISFC PBDAY Study). *Arterios Thromb* 1993;13:1700-10.
22. Schwartz CJ, Mitchell JRA. Observations on localization of arterial plaque. *Circ Res* 1962;11:63-73.
23. Svindland A, Walloe L. Distribution pattern of sudanophilic plaques in the descending thoracic and proximal abdominal human aorta. *Atherosclerosis* 1985;57:219-24.
24. Masuda J, Ross R. Atherogenesis during low level hypercholesterolemia in the non-human primate, I: fatty streak formation. *Arteriosclerosis* 1990;10:164-77.
25. Masuda J, Ross R. Atherogenesis during low level hypercholesterolemia in the non-human primate II: fatty streak formation. *Arteriosclerosis* 1990;10:178-87.
26. Fernández-Britto JE, Carlevaro PC, Bacallao J, Koch AS, Guski H, Campos R. Atherosclerotic lesion of the aorta: its study applying an atherometric system using multivariate statistical technique. *Acta Morph Hung* 1987;35:3-7.
27. Sary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989;9(Suppl I):119-32.
28. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976;295:488-500.
29. Wissler RW. New insights into the pathogenesis of atherosclerosis as revealed by PDAY. *Atherosclerosis* 1994;108(Suppl): 3-20.
30. Vanecek R. Atherosclerosis of the coronary arteries in five towns. *Bull World Health Organ* 1976;53(5-6):509-13.

31. Cueto-García L, Restrepo C, Guzman MA, Barrios-del-Valle R, García GC, Strong JP. Is atherosclerosis increasing in Mexico City. *Mod Pathol* 1989;2(4):295-300.
32. Newman WP, Guzman MA, Strong JP, Tracy RE, Oalmann MC. Secular trends in atherosclerotic lesions: comparison of two studies of autopsied men conducted in different time periods. *Mod Pathol* 1989;1(2):109-13.
33. Solberg LA, Ishii T, Strong JP, Guzman MA, Hosoda Y, Tsugane S, et al. Comparison of coronary atherosclerosis in middle- aged Norwegian and Japanese men. An autopsy study. *Lab Invest* 1987;56(4):451-6.
34. Ishii T, Newman WP, Guzman MA, Hosoda Y, Strong JP. Coronary and aortic atherosclerosis in young men from Tokyo and New Orleans. *Lab Invest* 1986;54(5):561-5.
35. Ishii T, Hosoda Y, Tsugane S, Murai T, Guzman MA, Strong JP, et al. Natural history of aortic and coronary atherosclerosis in Tokyo. *Mod Pathol* 1988;1(3):205-11.

Recibido: 17 de febrero de 1998. Aprobado: 26 de febrero de 1998.

Dr. *José E. Fernández-Britto Rodríguez*. Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de La Habana. Apartado 6493, La Habana 10600, Cuba. Fax 537-662075. Correo electrónico jfbritto@infomed.sld.cu