

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Daniela Alfonso Pazos

**Patrones de riesgo y predictores de daño cardiovascular en adolescentes de Uruguay,
2004 - 2016**

Río de Janeiro

2021

Daniela Alfonso Pazos

**Patrones de riesgo y predictores de daño cardiovascular en adolescentes de Uruguay,
2004 - 2016**

Disertación presentada al Programa de Posgrado en Epidemiología en Salud Pública, de la Escuela Nacional de Salud Pública Sergio Arouca, en la Fundación Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtener el título de Maestría en Epidemiología en Salud Pública. Área de concentración: Epidemiología Aplicada a los Servicios de Salud. Cooperación internacional entre Fundación Oswaldo Cruz y la Universidad de la República, Uruguay.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Enirtes Caetano Prates Melo.

Coorientadora: Prof.^a Adj. Dr.^a María Cecilia Severi Traversa.

Río de Janeiro

2021

Título do trabalho em inglês: Risk patterns and predictors of cardiovascular damage in Uruguayan adolescents, 2004 – 2016.

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

A388p Alfonso Pazos, Daniela.
 Patrones de riesgo y predictores de daño cardiovascular en
 adolescentes de Uruguay, 2004 - 2016 / Daniela Alfonso Pazos. --
 2021.
 91 f. : il. color. ; tab.

 Orientadora: Enirtes Caetano Prates Melo.
 Coorientadora: María Cecilia Severi Traversa.
 Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola
 Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2021.

 1. Doenças Cardiovasculares. 2. Estado Nutricional. 3. Fatores de
 Risco de Doenças Cardíacas. 4. Aterosclerose. 5. Diagnóstico Precoce.
 6. Estudos Longitudinais. 7. Adolescente. 8. Uruguai. I. Título.

CDD – 23.ed. – 616.1098

Daniela Alfonso Pazos

**Patrones de riesgo y predictores de daño cardiovascular en adolescentes de Uruguay,
2004 - 2016**

Disertación presentada al Programa de Posgrado en Epidemiología en Salud Pública, de la Escuela Nacional de Salud Pública Sergio Arouca, en la Fundación Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtener el título de Maestría en Epidemiología en Salud Pública. Área de concentración: Epidemiología Aplicada a los Servicios de Salud. Cooperación internacional entre Fundación Oswaldo Cruz y la Universidad de la República, Uruguay.

Aprovada em: 30 de abril de 2021.

Banca Examinadora

Prof.^a. Dr.^a Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira
Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof.^a. Dr.^a Maria de Jesus Mendes da Fonseca
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dr.^a Enirtes Caetano Prates Melo (orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Río de Janeiro

2021

AGRADECIMIENTOS

A Marisa, por estimular la formación y capacitación docente constante.

A Cecilia, por ayudarme a dar el puntapié inicial pensando posibles temas, y acompañarme en el proceso.

A Enirtes, quien no sólo me orientó, sino que me abrió las puertas: las académicas y las de su hogar. A Davi, por la orientación académica y estadística y por tener la paciencia necesaria para que yo pudiera avanzar en este proceso de aprendizaje.

Al tribunal de calificación y de defensa por los aportes y sugerencias, que ayudaron a mejorar este trabajo.

A los profesores de la Maestría, que con su vocación y dedicación lograron dejarme enseñanzas que me llevo para toda la vida.

A mis compañeras de “turma”, que fueron un mojón clave en este proceso, con quienes compartimos dudas, certezas, cansancios, frustraciones y ¡éxitos!

A mis amigas, que siempre me apoyaron desde sus singularidades.

A mis padres y mi abuela, quienes fueron un apoyo constante, como en todo lo que me he propuesto hacer a lo largo de mi vida. A Walter por el apoyo en los momentos difíciles, la paciencia en las horas invertidas y por creer en mí siempre.

RESUMEN

Introducción: la enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de morbimortalidad a nivel global. En su génesis se encuentra la aterosclerosis, que se ha demostrado comienza en la infancia. En los últimos años se ha puesto énfasis en el diagnóstico subclínico de esta enfermedad, cobrando relevancia el estudio y diagnóstico en etapas subclínicas. Las técnicas de valoración arterial no invasiva son una herramienta importante en este sentido. El propósito de este trabajo fue investigar patrones de riesgo cardiovascular y variables predictoras de alteraciones cardiovasculares en una cohorte de adolescentes de Uruguay, entre los años 2004-2016. **Material y métodos:** se realizó un estudio exploratorio, con datos de la cohorte del Estudio Longitudinal de Bienestar en Uruguay. Se establecieron puntos de corte para definir alteración en las variables cardiovasculares. Se aplicó una técnica de análisis multivariado, a través del análisis de cluster, para construir grupos de alto y bajo riesgo cardiovascular. Dichos grupos fueron utilizados como medida de desenlace en un modelo de árboles de predicción y clasificación, en donde se incluyeron el resto de las variables de estudio para conocer su eventual rol como predictores de riesgo cardiovascular. **Resultados:** el porcentaje de variables cardiovasculares consideradas como alteradas en la población estudiada fue menor al 10%. En el análisis de cluster se incluyeron las variables presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), frecuencia cardíaca (FC) y resistencia vascular periférica (RVP). Se obtuvieron dos clusters con un porcentaje de explicación de la variabilidad del 75,87%. Uno de ellos presentó medianas mayores en las variables estudiadas, por lo que se categorizó como grupo de alto riesgo. Los grupos de riesgo cardiovascular mostraron una composición homogénea. En el modelo de predicción realizado a través de un árbol de clasificación, las variables grasa corporal, peso al nacer, estado nutricional en la tercera y la cuarta ola, tiempo de lactancia, tabaquismo y presencia de enfermedad congénita fueron predictoras de riesgo cardiovascular. **Conclusiones:** la grasa corporal fue el principal predictor de riesgo cardiovascular. El agrupamiento para la construcción del desenlace de riesgo cardiovascular en la población estudiada incluyó variables cardiovasculares de fácil obtención en la práctica clínica habitual. Los hallazgos de este trabajo contribuyen al estudio de un fenómeno frecuentemente investigado, pero desde otras perspectivas de estudio, a través de metodologías no habituales.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular. Estado nutricional. Factor de riesgo cardiovascular. Patrones de riesgo cardiovascular. Valoración arterial no invasiva.

ABSTRACT

Introduction: cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of morbidity and mortality globally. In its genesis is atherosclerosis, which has been shown to begin in childhood. In recent years, emphasis has been placed on the subclinical diagnosis of this disease, for which the study and diagnosis in subclinical stages becomes relevant. In this sense, non-invasive arterial assessment techniques are an important tool. The purpose of this work was to investigate cardiovascular risk patterns and predictive variables of cardiovascular alterations in a cohort of adolescents from Uruguay, between the years 2004-2016. **Material and methods:** an exploratory study was carried out, with data from the cohort of the Longitudinal Study of Well-being in Uruguay. Cut-off points were established to define alteration in the cardiovascular variables analyzed. A multivariate analysis technique was applied, through cluster analysis, to construct high and low cardiovascular risk groups. These groups were used as an outcome measure in a prediction and classification tree model, where the rest of the study variables were included to determine their possible role as predictors of cardiovascular risk. **Results:** the percentage of cardiovascular variables considered altered was less than 10%. The variables systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR) and peripheral vascular resistance (PVR) were included in the cluster analysis. Two clusters were obtained with a variability explanation percentage of 75.87%. One of them presented higher medians in the variables studied, for which it was categorized as a high-risk group. The cardiovascular risk groups showed a homogeneous composition. In the prediction model made through a classification tree, the variables body fat, birth weight, nutritional status in the third and fourth waves, breastfeeding time, smoking, and the presence of congenital disease were predictors of cardiovascular risk. **Conclusions:** body fat was the main predictor of cardiovascular risk. The grouping for the construction of the cardiovascular risk outcome in the study population included cardiovascular variables that are easily obtained in routine clinical practice. The findings of this work contribute to the study of a frequently investigated phenomenon, but from other perspectives and through unusual methodologies.

Key words: Cardiovascular disease. Nutritional status. Cardiovascular risk factor. Cardiovascular risk patterns. Non-invasive arterial assessment.

LISTA DE ILUSTRACIONES

Figura 1: Principales causas de mortalidad en Uruguay, 2019.

Figura 2: Esquema del Estudio Longitudinal de Bienestar en Uruguay (ELBU)

Figura 3: Esquema de árbol de clasificación y regresión.

Figura 4: Gráfico de ancho de la silueta promedio obtenido en el análisis de cluster

Figura 5: Matriz de correlación de variables cardiovasculares obtenidas a partir de diagnóstico arterial no invasivo en adolescentes de Uruguay, 2004-2016

Figura 6: Distribución de las variables cardiovasculares dentro de los agrupamientos (clusters), en adolescentes de Uruguay, 2004-2016

Figura 7: Agrupamiento de variables cardiovasculares, mediante función PAM

Figura 8: Distribución de las variables cardiovasculares dentro de los agrupamientos (clusters), en adolescentes de Uruguay, 2004-2016

Figura 9: Distribución de las variables al nacimiento y factores de riesgo cardiovascular clásicos en los grupos de riesgo cardiovascular, en adolescentes de Uruguay, 2004-2016

Figura 10: Distribución de las variables antropométricas en los grupos de riesgo cardiovascular, en adolescentes de Uruguay, 2004-2016

Figura 11: Árbol de clasificación de variables generales, del estado nutricional y cardiovasculares, en adolescentes de Uruguay, 2004-2016. Riesgo cardiovascular como desenlace.

Cuadro 1: Factores de riesgo cardiovascular clásicos en función de las variables obtenidas a través de valoración arterial no invasiva

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Distribución de las características generales, vinculadas al nacimiento, antropométricas y cardiovasculares en adolescentes de Uruguay, 2004 - 2016

Tabla 2: Medidas de resumen de variables cardiovasculares, en adolescentes de Uruguay, 2004 - 2016

Tabla 3: Puntos de corte de variables cardiovasculares en base al percentil 95 de la distribución, en adolescentes de Uruguay, 2004 - 2016

Tabla 4: Comparación de las medidas de resumen de las variables cardiovasculares en los clusters, en adolescentes de Uruguay, 2004 - 2016

Tabla 5: Distribución de las características generales, vinculadas al nacimiento y factores de riesgo cardiovascular según los grupos de riesgo en adolescentes de Uruguay, 2004 - 2016

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

AEG	Adecuado para la Edad Gestacional
AHA	Asociación Americana del Corazón
BPN	Bajo Peso al Nacer
CLAP/SMR	Centro Latinoamericano de Perinatología Salud de la Mujer y Reproductiva
CUiDARTE	Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial
DE	Disfunción Endotelial
DP	Doble Producto
ECV	Enfermedad Cardiovascular
ELBU	Estudio Longitudinal de Bienestar en Uruguay
EMSE	Encuesta Mundial de Salud Escolar
ENAyA	Encuesta Nacional sobre Estado Nutricional, Prácticas de Alimentación y Anemia
ENDIS	Encuesta de Nutrición, Desarrollo Infantil y Salud
ENFRENT	Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles
FC	Frecuencia cardíaca
GEG	Grande para la Edad Gestacional
HA	Hipertensión Arterial
HDL	Colesterol de lipoproteínas de alta densidad
IMC	Índice de Masa Corporal
IMT	Espesor Íntima-media
IMT_CCI	Espesor Íntima-media carótida común izquierda
IMT_CCD	Espesor Íntima-media carótida común derecha
LDL	colesterol de lipoproteínas de baja densidad
MG	Masa Grasa
MLG	Masa Libre de Grasa
MSP	Ministerio de Salud Pública
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OSN	Objetivos Sanitarios Nacionales

PA	Presión Arterial
PAD	Presión Arterial diastólica
PAS	Presión Arterial Sistólica
PEG	Pequeño para la Edad Gestacional
PP	Presión de pulso
RN	Recién Nacido
RVP	Resistencia vascular periférica
VOP	Velocidad de la Onda del Pulso
UdelaR	Universidad de la República

LISTA DE SÍMBOLOS

Kg	Kilogramos
Kg/m ²	Kilogramos por metro cuadrado
Km	Kilómetro
m	Metros
min	Minutos
m/s	Metros por segundo
mm	Milímetros
mm/Hg	Milímetros de mercurio
s	Segundos

SUMARIO

1 INTRODUCCIÓN	13
2 MARCO TEÓRICO REFERENCIAL	19
2.1 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	19
2.1.1 Determinación del riesgo cardiovascular	20
2.1.2 Diagnóstico de enfermedad cardiovascular	21
2.1.3 Daño vascular preclínico: diagnóstico precoz de aterosclerosis	22
2.1.4 Valoración arterial no invasiva en Uruguay	24
2.2 CARACTERÍSTICAS PERINATALES Y RIESGO CARDIOVASCULAR.....	27
2.3 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA	32
2.3.1 Obesidad	32
2.3.2 Sedentarismo	36
2.3.3 Alimentación inadecuada	36
2.3.4 Dislipemia	37
2.3.5 Hipertensión arterial	38
2.3.6 Tabaquismo	39
3 OBJETIVOS.....	41
3.1 OBJETIVO GENERAL	41
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
4 MATERIAL Y MÉTODOS	42
4.1 ESTUDIO LONGITUDINAL DE BIENESTAR EN URUGUAY (ELBU)	42
4.2 DELINEAMIENTO Y PARTICIPANTES DEL ESTUDIO	45
4.3 VARIABLES.....	45
4.4 REVISIÓN DE LAS TÉCNICAS ESTADÍSTICAS UTILIZADAS	48
4.4.1 Análisis de cluster	48
4.4.2 Árboles de clasificación	49
4.5 ANÁLISIS DE DATOS	51
4.5.1 A.Construcción de los criterios de alteración cardiovascular	51
4.5.2 B. Definición de grupos de riesgo cardiovascular	52
4.5.3 C. Análisis de variables predictoras de riesgo cardiovascular	53
4.6 ASPECTOS ÉTICOS	54
5 RESULTADOS	56
5.1 CONSTRUCCIÓN DE GRUPOS DE RIESGO: ANÁLISIS DE CLUSTER.....	60

5.2 DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS DE RIESGO	64
5.3 ÁRBOLES DE CLASIFICACIÓN	68
6 DISCUSIÓN.....	71
7 CONCLUSIONES	77
REFERENCIAS	79
APÉNDICE A - CUADRO DE ESTADO NUTRICIONAL EN LAS DIFERENTES OLAS EN FUNCIÓN DE VARIABLES CARDIOVASCULARES.....	89
APÉNDICE B - GRÁFICO DE SILUETA QUE MUESTRA LA SUPERPOSICIÓN ENTRE LOS AGRUPAMIENTOS EN EL PRIMER ANÁLISIS DE CLUSTER.....	90
APÉNDICE C - GRÁFICO DE SILUETA QUE MUESTRA LA SUPERPOSICIÓN ENTRE LOS AGRUPAMIENTOS EN EL SEGUNDO ANÁLISIS DE CLUSTER.....	91

1 INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte a nivel mundial, lugar en el que ha permanecido posicionada durante los últimos 20 años (OMS, 2020). En la génesis de la ECV y los eventos cardiovasculares, se halla la aterosclerosis, que genera daño a las arterias por depósito de sustancias y por esclerosis de sus paredes y se ha observado que esta condición está presente desde la infancia.

A las características de las que se ha demostrado en estudios poblacionales que aumentan la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular se les denomina factores de riesgo cardiovascular. Incluso desde antes del surgimiento del concepto de factor de riesgo como tal, la epidemiología moderna se ha dedicado al estudio de estos factores. Hoy en día, existe un vasto conocimiento acerca de dichos factores y los mecanismos a través de los cuales ocasionan daño, sobre todo en población adulta pero también cada vez con mayor frecuencia en población joven, incluso en la infancia (CHACRA; CHACRA, 2019; MINTJENS et al., 2018; YANG et al., 2020). Sin embargo, a pesar de que la ECV está ampliamente estudiada, de que existe la posibilidad de prevenirla, de que se conocen los factores de riesgo vinculados a ella y de contar con un arsenal amplio de terapéutica, continúa siendo la principal causa de morbimortalidad mundial.

Entre los factores que aumentan la probabilidad de padecer ECV, o factores de riesgo, se encuentran algunos no modificables: antecedentes familiares, predisposición genética, edad y factores perinatales; y otros modificables: tabaquismo, alimentación inadecuada, exceso de peso, inactividad física y sedentarismo, hipertensión arterial, diabetes, colesterol elevado, consumo nocivo de alcohol, estrés y en los últimos años se ha incluido a la contaminación del aire en esta lista (COMISIÓN HONORARIA PARA LA SALUD CARDIOVASCULAR, 2020). Estos factores actúan de forma sinérgica, de ahí la importancia de conocerlos y prevenir su aparición, dado que en su gran mayoría son modificables.

El mecanismo que subyace en la ocurrencia de la ECV, particularmente la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica es la aterosclerosis, que corresponde a una enfermedad crónica, generalizada y progresiva, caracterizada por un proceso inflamatorio crónico que conlleva a engrosamiento de las capas íntima y media arterial, con pérdida de la elasticidad. La aterosclerosis afecta principalmente a arterias de tamaño mediano. Es importante enfatizar que la aterosclerosis es un tipo de arterioesclerosis, si bien usualmente por error ambas condiciones se suelen utilizar como

sinónimos. La arterioesclerosis es un término genérico, que corresponde a un endurecimiento (esclerosis) de las arterias que puede producirse por otras causas, independientemente de la aterosclerosis, como por ejemplo la edad (ECHEVERRI, 2017) (LAHOZ; MOSTAZA, 2007). La lesión básica de esta entidad es la placa de ateroma, que está compuesta de lípidos, calcio, tejido fibroso y células inflamatorias, atravesando diferentes estadios desde su inicio (ECHEVERRI, 2017). El proceso inflamatorio subyacente en la aterosclerosis, es mediado por el endotelio, que corresponde al revestimiento celular de la capa íntima. En los últimos 30 años se ha acumulado numerosa evidencia acerca del rol del endotelio en la homeostasis sanguínea y de otras funciones corporales. Está conformado por una monocapa de células endoteliales y es responsable de contener la sangre dentro de los vasos, de los procesos de agregación, del control del tono vascular (vasoconstricción y vasodilatación), de la regulación del pasaje de células hacia los tejidos y tiene parte activa en el proceso de angiogénesis. Por su multiplicidad de funciones es que se lo considera como un órgano (PALOMO; CARRERAS; DÍAZ RICART, 2015). La alteración de cualquiera de sus funciones puede derivar en enfermedades, debido a la falla en sus mecanismos de regulación habituales. Esta situación se denomina disfunción endotelial (DE) y es génesis de aterosclerosis.

Uno de los abordajes más frecuentes para disminuir la incertidumbre acerca de la posibilidad de que un individuo pueda padecer un evento cardiovascular es el probabilístico. El concepto de riesgo se puede establecer de forma cualitativa o cuantitativa, dependiendo de los factores de riesgo involucrados, los desenlaces considerados (padecer una ECV o morir a causa de una) y el tiempo (ALEGRÍA EZQUERRA; ALEGRÍA BARRERO; ALEGRÍA BARRERO, 2012). Sin embargo, estos abordajes presentan algunas limitaciones, principalmente vinculadas a su bajo valor predictivo individual, a que subestiman el riesgo en individuos o poblaciones diferentes de las que originaron los datos y a la imposibilidad de valorar la extensión y severidad del daño cardiovascular, por lo que no permiten detectarlo en forma precoz (BIA et al., 2010). A pesar de su relevancia, los desafíos inherentes a la complejidad de su operacionalización permanecen en el centro de los debates, ya que no existe consenso sobre cuál es el mejor conjunto de biomarcadores que deben utilizarse para medirlo. En este sentido y como forma de mejorar las limitaciones de estos abordajes es que cobran relevancia los estudios de valoración arterial no invasiva, que permiten mediante una evaluación principalmente de tipo imagenológica e inocua, conocer el estado del árbol arterial a través de diversas técnicas y abordajes metodológicos (HUDGINS et al., 2016; ZÓCALO et al., 2015b).

El sobrepeso y la obesidad representan uno de los principales factores de riesgo cardiovascular en la infancia (UMER et al., 2017). Son fenómenos que representan un grave y

emergente problema de salud pública, que en la actualidad afectan a gran parte de la población mundial, por lo que son consideradas como “la epidemia del siglo XXI” (OMS, 2017). La Organización Mundial de la Salud (OMS) los define como una “acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud” (OMS, 2018a). Esta problemática muestra un alarmante aumento de la prevalencia en niños y adolescentes. Según cifras de la OMS del año 2016, último año del que se cuenta con datos en población infantil, se estima que 41 millones de niños menores de cinco años tienen sobrepeso o son obesos. Entre los 5 y los 19 años de edad, esta cifra aumenta a 124 millones (OMS, 2016).

La obesidad es el resultado de un desequilibrio entre ingesta y gasto calóricos. El aumento del consumo de alimentos hipercalóricos sin un aumento adecuado y compensador en la cantidad de actividad física, así como la disminución de la actividad física a pesar de mantener una dieta normocalórica, contribuyen a su origen (OMS, 2017). En Uruguay, el aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad se debe principalmente al cambio en los estilos de vida de las familias: la falta de hábito de cocinar en los hogares, el elevado consumo de productos ultraprocesados y la tendencia a comer en cualquier momento y lugar (UNICEF, [s.d.]).

El sobrepeso/obesidad es responsable de la génesis y perpetuación de otros factores de riesgo cardiovascular en la infancia, debido a que estos factores actúan de forma sinérgica. De este modo la presencia de algunos de estos factores aumenta la probabilidad de que ocurran otros y de que se mantengan en el tiempo. En este sentido, es cada vez más preocupante el aumento en la prevalencia de otros factores de riesgo para ECV como son la hipertensión arterial y las dislipemias. Debido a esta problemática, los estados y sus distintos organismos reguladores vienen llevando a cabo desde hace un tiempo, la impulsión de políticas públicas para disminuir la presencia de estos factores de riesgo, principalmente a través del combate a la obesidad y la promoción de actividad física y una alimentación saludable (BASSO; LUSTEMBERG, 2015; ONU, 2015)

Debido a que el conocimiento sobre los factores de riesgo cardiovascular y su contribución a la ECV está ampliamente documentado, en la última década ha cobrado relevancia su estudio a través de técnicas de estadística multivariada, si bien aun su uso no está generalizado. La ventaja que ofrecen estas técnicas, es que permiten explicar las relaciones entre las diferentes variables de una determinada estructura de datos, de forma que permite esclarecer relaciones entre las mismas, cuando el contexto en el que operan las variables no es claro o conocido de forma previa (DE LA FUENTE FERNÁNDEZ, 2011).

Algunos estudios publicados recientemente en distintas poblaciones (FUCHS et al., 2008; GUO et al., 2017; PADRÃO et al., 2015; THANGIAH et al., 2020), evidencian agrupamientos de individuos en base a los grupos de factores de riesgo de eventos cardiovasculares que comparten. Un estudio conducido en mujeres en Brasil, evidenció que el mayor agrupamiento se dio en mujeres con hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, bajo consumo de frutas y verduras y falta de actividad física vigorosa o moderada (FUCHS et al., 2008). Otro estudio similar, realizado en Mozambique, mostró tres tipos de agrupamientos diferentes en el caso de las mujeres (un patrón más saludable, con menor frecuencia de factores de riesgo, un grupo de hipertensión/sobrepeso y un tercer agrupamiento de hipertensión/tabaquismo/alcohol) y dos en el caso de los hombres (hipertensión/sobrepeso y fumadores) (PADRÃO et al., 2015). Otra publicación en adultos hipertensos de China, mostró cuatro agrupaciones de individuos y las correlacionó con la presencia de algún grado de alteración carotídea: el grupo más grande correspondió a hombres jóvenes y fumadores con el nivel más bajo de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDLc) pero con los mayores valores de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD); un segundo grupo, que fue el más pequeño, caracterizado por mujeres mayores con diabetes mellitus tipo 2, con los valores más elevados de colesterol LDL y los menores valores de PAD; un tercer grupo que no contaba con tabaquistas ni diabéticos y que presentaban el nivel de glicemia más bajo; el cuarto grupo correspondió a individuos hipertensos con inversión paradójica de la presión arterial y con mayor probabilidad de coronariopatía, sin embargo presentaron espesores de placa carotídea menos grave que los otros grupos (GUO et al., 2017). Específicamente en población adolescente un reciente estudio realizado en individuos de 13 años de Malasia, mostró tres agrupaciones de riesgo alto, medio y bajo en base a 8 factores biológicos de riesgo cardiovascular. Este estudio también realizó el seguimiento temporal en otros dos momentos del tiempo (con diferencia de 2 años entre cada valoración) midiendo si habían sucedido transiciones entre los grupos de riesgo (clasificadas como transiciones estancadas, mejoradas o adversas) y evidenció que el número de individuos que tuvieron transiciones adversas aumentó a lo largo del tiempo, sugiriendo que los adolescentes parecían estar cambiando hacia un mayor riesgo de tener ECV (THANGIAH et al., 2020).

En línea con lo anterior también se han venido utilizando en los últimos años algoritmos de *machine learning* o aprendizaje automático como herramientas de predicción de eventos cardiovasculares y varios estudios han demostrado que estos modelos pueden presentar un rendimiento incluso superior a las metodologías de determinación de riesgo convencionales, ofreciendo una buena capacidad predictiva, por lo que se sugiere inclusive que esta metodología

pueda ser utilizada para la toma de decisiones clínicas (DE GONZALO-CALVO et al., 2020; DIMOPOULOS et al., 2018; SUZUKI et al., 2019; YANG et al., 2020). Una de las ventajas de estos métodos de aprendizaje automático, es que permiten la inclusión de variables con relación no lineal con ECV, las cuales generalmente no se incluyen en las escalas y herramientas tradicionales de valoración del riesgo cardiovascular. De este modo estos abordajes permiten la inclusión de predictores que a priori pueden considerarse como débiles y que no serían tenidos en cuenta con los enfoques habituales. Por otro lado, debido a la amplia disponibilidad de softwares que trabajan con algoritmos de aprendizaje automático, incluso pueden obtenerse de forma muy sencilla cálculos que de otra forma resultarían complejos. Esto representa una gran ventaja respecto a los abordajes de riesgo tradicional, que tienden a la simplificación, debido a que los cálculos se realizan imputando condiciones de un individuo en calculadoras simples o incluso en muchos casos de forma manual, en tablas o escalas visuales (FERNANDEZ CISNAL, 2020).

El uso de las metodologías de aprendizaje automático para el abordaje de la ECV es todavía reciente, por lo que no acumula la misma cantidad de evidencia que los abordajes tradicionales. Sin embargo los resultados son prometedores en tanto estos abordajes han mostrado un buen rendimiento para determinar riesgo a nivel individual, como fuera mencionado. En esta línea, un estudio conducido en población adulta, en la que se utilizó un análisis mediante árboles de clasificación y predicción, mostró que los principales predictores de riesgo fueron la edad, la presencia de dolor en el pecho y el antecedente de ECV subclínica (BANERJEE MOUSUMI et al., 2019). Otro estudio publicado recientemente, utilizó en un modelo de aprendizaje automático algunas variables como la edad, la presión arterial, análisis de sangre y orina y valores de ingesta dietética para identificar a individuos jóvenes y asintomáticos con mayor riesgo de presentar ECV en función de la extensión y progresión (a 3 años) de la aterosclerosis subclínica. Los autores encontraron que el modelo asignó un riesgo cardiovascular intermedio a alto al 40,1% de los individuos, un número que fue significativamente mayor comparado con dos puntuaciones de riesgo de ECV ateroesclerótica utilizadas habitualmente. El 86,8% de los individuos con mayor riesgo en base al algoritmo automático presentaban signos de arteriosclerosis subclínica al inicio del estudio o una progresión significativa de esta condición a los 3 años (SÁNCHEZ-CABO et al., 2020).

Para este trabajo, se utilizaron datos del Estudio Longitudinal de Bienestar en Uruguay (ELBU), un estudio de cohorte llevado a cabo por el Instituto de Economía de la Facultad de Ciencias Económicas, Universidad de la República (UdelaR), en cuya línea de base se enroló a 3266 niños que concurrían a primer año de educación formal, en escuelas públicas del área

metropolitana y capitales departamentales de Uruguay, en el año 2004. El ELBU tiene como principales objetivos conocer el bienestar, las trayectorias de los niños y la evolución de su entorno a medida que van creciendo y analizar las condiciones y oportunidades con las que crecen los niños, para identificar desigualdades en sus posibilidades de realización personal y movilidad social y económica. Este estudio contó con la realización de técnicas de abordaje arterial no invasivo durante la adolescencia de los individuos de la cohorte (FCEA, 2018). Este estudio representa una oportunidad óptima para conocer a través de técnicas de diagnóstico precoz, si existen alteraciones cardiovasculares en adolescentes sanos, y si hay algún patrón de agrupamiento de ese daño o de los factores de riesgo que lo generan.

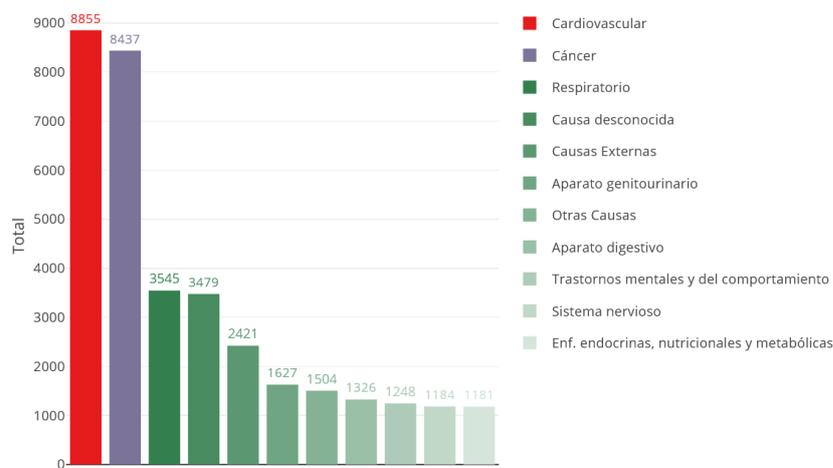
2 MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

2.1 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las enfermedades cardiovasculares son un grupo de trastornos del corazón y los vasos sanguíneos. Dentro de este grupo se encuentran la enfermedad coronaria (cardiopatía isquémica), enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, enfermedad reumática del corazón y enfermedad cardíaca congénita (COMISIÓN HONORARIA PARA LA SALUD CARDIOVASCULAR, 2020). Sin embargo, la mayor parte de la mortalidad está vinculada a la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular.

La ECV constituye la principal causa de mortalidad a nivel mundial. Esto se ha mantenido durante los últimos 20 años, siendo la ECV responsable de 8.9 millones de muertes en todo el mundo en el año 2019, cifra que se ha incrementado en 2 millones de desde el año 2000. Más de tres cuartas partes de las muertes por ECV ocurren en países de bajos y medianos ingresos (OMS, 2020). Además, estas enfermedades son de las principales causas morbilidad, vinculadas principalmente a discapacidad. En Uruguay, según datos del año 2019, fallecieron 8855 personas por ECV, correspondiendo a un 25,4% del total de muertes (Figura 1). Dentro de las ECV, el grupo de enfermedades cerebrovasculares resultó ser la primera causa de muerte, seguido por el grupo de las enfermedades isquémicas del corazón (MSP, 2019).

Figura 1 Principales causas de mortalidad en Uruguay, 2019.



Fuente Ministerio de Salud Pública.

Hoy en día se sabe con base en numerosa evidencia científica que los orígenes de la aterosclerosis comienzan en la infancia temprana. Este hecho se ha estudiado desde mediados del siglo XX, en donde se condujeron los primeros estudios a partir de autopsias de jóvenes soldados fallecidos en campo de batalla. En soldados (media de edad 22 años) fallecidos en la guerra de Corea (1950-1953) se identificaron en 105 de 300 (35%) lesiones coronarias no oclusivas y en el 77% signos de enfermedad aterosclerótica (ENOS; HOLMES; BEYER, 1953). Incluso en estudios realizados en la Primera Guerra Mundial ya se habían verificado estos hallazgos, en donde un estudio observó placas de ateroma coronarias en 65 de 140 soldados (46%) con una edad media de 28 años (ENOS; HOLMES; BEYER, 1953). En niños los primeros hallazgos corresponden al Bogalusa Heart Study, un estudio longitudinal que comenzó en el año 1972, con el objetivo de estudiar factores de riesgo cardiovascular desde el nacimiento hasta la adultez y que se estima concluirá en el año 2023 (BAZZANO, LYDIA et al., 2020). Este estudio a través del análisis histológico de arterias coronarias de niños y jóvenes fallecidos por causas no cardiovasculares, permitió verificar que los niños presentaban lesiones ateroscleróticas y que, además, la conformación de estas lesiones (en forma de estrías grasas y lesiones focalizadas) se correspondían con las lesiones ateromatosas encontradas en adultos (BERENSON; BOGALUSA HEART STUDY INVESTIGATORS, 2001). En este sentido, a partir de los años 1950 y hasta nuestros días, numerosas cohortes han confirmado estos hallazgos en población infantil y adolescente (ZÓCALO et al., 2015a).

Si bien en los niños y adolescentes la aterosclerosis conduce a síntomas o eventos cardiovasculares en muy raras ocasiones, este hallazgo es clave, para comprender cómo la génesis de la ECV comienza varios años antes de que esta se manifieste. En este sentido se ha demostrado que existe un aumento en la extensión y gravedad del proceso aterosclerótico a medida que aumenta la edad, a medida que se adicionan factores de riesgo y si estos factores de riesgo se encuentran presentes durante largos periodos de tiempo y/o su intensidad aumenta (WILSON, 2020).

2.1.1 Determinación del riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular de un individuo puede estimarse de forma aproximada, ofreciendo la ventaja de poder dirigir acciones de prevención específicas de acuerdo al mismo. Como toda medida de riesgo, implica un concepto probabilístico, que determina la probabilidad

de que un individuo sufra un evento cardiovascular en un determinado plazo o la probabilidad de morir a causa de uno (FLORES et al., 2020).

Como se mencionó anteriormente, tradicionalmente se han determinado ciertos factores que estando presentes indican una mayor probabilidad de sufrir un evento cardiovascular (por lo que se los considera factores de riesgo), a los cuales se les ha llamado “factores de riesgo cardiovascular clásicos o tradicionales”, algunos de los cuales pueden modificarse. La cuantificación del riesgo puede realizarse por la simple suma de factores de riesgo cardiovascular presentes en un individuo. Sin embargo, diversas guías de sociedades científicas en el área de la cardiología presentan instrumentos de cálculo del riesgo cardiovascular a través de tablas que combinan los distintos factores de riesgo cardiovascular entre sí con la edad y el sexo, para obtener un valor porcentual estimativo del riesgo de sufrir o morir por ECV en un determinado plazo de tiempo (PIEPOLI, 2016). Ejemplos de estos instrumentos son la tabla SCORE y la escala de Framingham, así como otras calculadoras electrónicas de riesgo, que por lo general calculan riesgo a 10 años y dan probabilidades numéricas que se categorizan en riesgo bajo, intermedio o alto. Una ventaja notable de estos instrumentos es que permiten comparar individuos con el resto de población y también permiten hacer “predicciones” sobre la eventual evolución de la enfermedad en caso de no modificarse los factores de riesgo cardiovascular, o a medida que aumenta la edad del individuo. Las desventajas de estos instrumentos radican en que usualmente no son útiles si se aplican en poblaciones con diferente incidencia de eventos que las poblaciones en la que fueron desarrollados, ya que pueden sub o sobrestimar el riesgo y no permiten detectar alteraciones vasculares de forma temprana. Por otro lado, tienen un bajo valor predictivo positivo, ya que frecuentemente individuos catalogados como de riesgo bajo o intermedio presentan eventos cardiovasculares. Además, son aplicables en su mayoría para población mayor de 40 años, debido a que a edades menores la incidencia de ECV es menor. En este sentido, el American College of Cardiology, elaboró una calculadora de riesgo que incluye edades a partir de los 20 años, lo cual mejora, al menos en parte, algunas de las limitaciones de este método de cálculo del riesgo cardiovascular (LLOYD-JONES et al., 2019).

2.1.2 Diagnóstico de enfermedad cardiovascular

Clásicamente, el diagnóstico de enfermedad cardiovascular se ha realizado a través de la presencia de síntomas de obstrucción arterial y de la aplicación de pruebas funcionales y/o

anatómicas que permiten, en la mayoría de los casos, la visualización de la placa de ateroma o de sus efectos en la fisiología cardiovascular. Este enfoque implica el diagnóstico tardío de una enfermedad avanzada y establecida, ya que se espera a que en un momento determinado de su historia natural la enfermedad se manifieste. Este enfoque diagnóstico es insuficiente, entre otras razones debido a que existe un número de pacientes en torno del 20-30% con aterosclerosis severa que no presentan factores de riesgo, el 80% de los eventos ligados a la ECV ocurren a punto de partida de placas de ateroma que no presentan obstrucción significativa y que en el 30-50% de los individuos el primer “síntoma” es un evento cardiovascular inesperado (PATRITTI; DEFERRARI; PATRITTI ISASI, 2009). Por otro lado, las calculadoras de riesgo clasifican a la mayoría de los individuos en categorías de riesgo intermedio, donde el valor predictivo de un evento cardiovascular es bajo, al compararlos con estudios de seguimiento en poblaciones definidas de igual riesgo (PATRITTI; DEFERRARI; PATRITTI ISASI, 2009). Es por esto, que el enfoque más actual de la enfermedad implica un diagnóstico precoz, en fases subclínicas, debido a que es conocido el hecho de que la aterosclerosis es una enfermedad que afecta a todo el sistema arterial, evidenciándose al mismo tiempo sectores sanos y sectores con lesiones en diferentes etapas evolutivas. De esta forma, este diagnóstico precoz es fundamental para modificar la evolución natural de la enfermedad y contribuir a disminuir el riesgo cardiovascular (ECHEVERRI, 2017; PATRITTI; DEFERRARI; PATRITTI ISASI, 2009).

2.1.3 Daño vascular preclínico: diagnóstico precoz de aterosclerosis

Existen técnicas de valoración del daño en etapas preclínicas, es decir antes de que ocasionen síntomas o signos. Estas técnicas han tenido un desarrollo sostenido en los últimos años, debido a que superan algunas de las limitaciones del abordaje clásico del riesgo cardiovascular. La mayoría de estas técnicas corresponden a valoración a través de imágenes, son no invasivas, económicas, rápidas, reproducibles y cuentan con adecuada sensibilidad, especificidad y alto valor predictivo (BIA et al., 2010; ZÓCALO et al., 2015b). Esta metodología de estudio permite conocer aspectos tanto de la estructura como de la función arterial. Si bien está aumentando el uso de estas técnicas en el terreno individual para la evaluación de daño de órgano blanco, re-clasificación del riesgo cardiovascular, y detección precoz de alteraciones de estructura y función (CURCIO et al., 2015a), aun no son de uso generalizado en la práctica clínica corriente, pero cobran particular importancia en estudios

poblacionales, puesto que permiten determinar daño y ligarlo a otros factores presentes en los individuos (PIEPOLI, 2016). Sin embargo, cada vez con mayor frecuencia, las guías internacionales las recomiendan para vencer las limitaciones del abordaje de riesgo clásico y como complemento al mismo (LAURENT et al., 2006; TOWNSEND et al., 2015).

A pesar de que el mayor desarrollo de las técnicas de valoración cardiovascular no invasiva se ha dado en el estudio de población adulta, de forma reciente recomendaciones internacionales han sugerido incorporar su uso para la prevención cardiovascular en niños y adolescentes (DOYON ANKE et al., 2013; URBINA et al., 2009). Esto se justifica en el hecho de que existe evidencia de que la enfermedad aterosclerótica comienza en la infancia y la presencia de factores de riesgo cardiovascular se asocia con cambios tempranos en la estructura y arquitectura arterial. No obstante ello, no es hasta 2006 que se realiza la primera publicación de consenso con el objetivo de estandarizar los enfoques de las mediciones, los territorios vasculares estudiados y los equipos con las que se realizan (LAURENT et al., 2006). En el año 2010 se publican los primeros estándares en poblaciones de adultos, para algunas de las mediciones utilizadas en el abordaje arterial no invasivo, a partir de una cohorte de 13 centros de 8 países de Europa (MATTACE-RASO et al., 2010; TOWNSEND, 2017). En el año 2015, la American Heart Association (AHA) publicó una declaración científica para fomentar una mayor estandarización de estos parámetros arteriales, incluyendo estudios en poblaciones de Australia, Europa, Canadá y Estados Unidos (TOWNSEND, 2017; TOWNSEND et al., 2015). En España, en 2019 se publicaron, por primera vez, resultados de algunos parámetros arteriales de rigidez (SÁNCHEZ, 2020).

Pese a que el área de la valoración arterial no invasiva es un área en auge, los estudios conducidos no logran una estandarización real, debido a que no es posible eliminar por completo las diferencias entre las técnicas utilizadas. Por ello, hoy en día y en base al conocimiento del que se dispone en esta área, los valores considerados como “normales” o de referencia pueden ser aplicados únicamente en los contextos en los que se generaron, utilizando las mismas metodologías. En este sentido, cobra relevancia establecer en principio, valores de referencia locales para que sean válidos y plausibles de ser aplicados en una población específica (BANEGAS; TOWNSEND, 2020). Si bien paralelo a esta acumulación de conocimiento también se han publicado recomendaciones para la medición en población infantil y adolescente el estudio de estas poblaciones no ha logrado establecer aun curvas o parámetros de referencia. (SKILTON et al., 2019; URBINA et al., 2009)

2.1.4 Valoración arterial no invasiva en Uruguay

En Uruguay, desde el año 2010 la UdelAR cuenta con el Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial (CUiiDARTE), un centro interinstitucional e interdisciplinario, que se dedica a la *“investigación, innovación tecnológica, docencia, formación de recursos humanos, prevención y asistencia sanitaria en áreas relacionadas con la estructura y función hemodinámica y biomecánica, normal y alterada, del sistema cardiovascular”* (BIA, 2010). Está conformado por profesionales y académicos especialistas en cardiología, fisiología, medicina, neumocardiología y pediatría. Este centro realiza actividades clínicas y de investigación en población adulta y pediátrica, y se puede acceder mediante iniciativa del paciente o por interconsulta médica. Funciona en dependencias de la Facultad de Medicina, UdelAR.

A continuación se citan algunos abordajes y estudios arteriales relevantes, realizados a través de las técnicas de ultrasonografía, tonometría de aplanamiento, mecanografía y oscilometría, validados internacionalmente para estudio en población pediátrica y adolescente, y que en Uruguay son desarrollados por el equipo de CUiiDARTE:, (BIA et al., 2010; BIA; ZÓCALO, 2014a; ZÓCALO et al., 2015b):

- **Espesor íntima-media carotídeo (cIMT) y presencia de placas de ateroma:** el engrosamiento arterial puede ser indicador de enfermedad aterosclerótica extra coronaria. Dicho engrosamiento puede ser focalizado (revelando la presencia de una placa de ateroma) o difuso de las capas íntima y media arteriales. El hallazgo de placas de ateroma en población pediátrica es infrecuente, pero tiene un elevado valor, puesto que de estar presente aumenta la probabilidad de sufrir ECV. Por lo general, estos parámetros se determinan a nivel carotídeo y aórtico, y con menor frecuencia se realizan en arterias femorales. El IMT corresponde a la suma del espesor de la capa íntima y la media. El aumento del IMT puede ser a expensas de únicamente una de las capas o de ambas. Este parámetro se incrementa con la edad, independientemente de la presencia de aterosclerosis. Debido a su valor predictivo, la determinación de presencias de placa de ateroma y medición de cIMT sería particularmente útil en población sin ECV manifiesta pero con factores de riesgo cardiovascular (antecedentes familiares, importantes alteraciones en un factor de riesgo o presencia de al menos dos factores de riesgo) (ZÓCALO et al., 2015b). NIVELES DE REFERENCIA: debe hacerse en función de percentiles definidos para la población analizada, considerando edad, género

y etnia. Se consideran elevados valores mayores o iguales que el percentil 75, indicando riesgo aumentado de ECV. Valores entre los percentiles 25 y 75 se consideran normales (BIA et al., 2010).

- **Rígidez arterial (RA):** este parámetro es sensible a la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular y es un predictor independiente de riesgo cardiovascular, de mortalidad por causa cardiovascular y por todas las causas, y es indicador del componente escleroso de la aterosclerosis. Se define como la resistencia de la arteria a deformarse ante los cambios de presión en cada latido. Tiene 3 subcomponentes: el componente de RA global, dado por la complacencia arterial total; el componente regional o **velocidad de onda de pulso (VOP)**, que es el método patrón oro para evaluar la RA aórtica; y el componente local, dado por la distensibilidad arterial. Los abordajes local y regional miden propiedades relacionadas con la RA directamente en las arterias, mientras que las técnicas de abordaje globales los calculan a partir de información medida o también calculada. La VOP se altera en etapas avanzadas del ciclo vital, se asocia a ECV y su elevación posee elevado valor predictivo de mortalidad por causa cardiovascular en individuos con hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal terminal, edad avanzada y población general. En cuanto al componente global de la RA, puede estimarse a través de la resistencia vascular periférica (RVP), que en términos fisiológicos corresponde a la resistencia que ofrece el sistema arterial al flujo de sangre. Se calcula como el cociente entre la presión arterial media (PAM) y el flujo aórtico medio. Su cálculo de forma indirecta a través de otros parámetros, aumenta la posibilidad de error, por lo que es un estimador más débil de la RA que la VOP (ZÓCALO et al., 2015b). **NIVELES DE REFERENCIA:** deben tenerse en cuenta la edad y el valor de PA, debido a que la VOP depende de ambos. La Sociedad Europea de Cardiología estableció un punto de corte 12 m/s. Sin embargo, se observó que este valor es elevado y por lo tanto presenta baja sensibilidad y por otro lado, un único valor como punto de corte no considera los factores que pueden alterar la VOP (BIA et al., 2010).
- **Presión aórtica central (PAC) y parámetros de reflexión de onda:** corresponde a la presión en la raíz arterial, generalmente en la raíz aórtica. Se puede determinar indirectamente de forma no invasiva. La PAC difiere de la presión arterial periférica, debido a que la onda de presión arterial generada por la eyección ventricular a nivel

aórtico se modifica cuanto más se aleja del corazón. Esto sucede principalmente en los jóvenes y en posición de decúbito, donde la PAS y presión de pulso (PP) experimentan una amplificación de pulso, debido a que ambas aumentan conforme se avanza desde arterias centrales hacia la periferia arterial. Esta diferencia depende de la altura y el sexo. Debido a la diferencia entre ambas presiones es que no es posible determinar la PAC a partir de las presiones arteriales periféricas (ZÓCALO et al., 2012). Sin embargo, debido a que el registro de la PAC es limitado aun, se cuenta con métodos no invasivos que permiten estimar, mediante algoritmos, la onda de presión aórtica central y obtener índices de reflexión de ondas. Esto hace que la medición de la PAC sea importante para identificar a aquellos individuos que a pesar de tener valores de PA periférica fuera de rangos de hipertensión, presentan valores de PAC aumentados. NIVELES DE REFERENCIA: algunos trabajos han establecido los valores de presión arterial central esperables en determinados grupos de sujetos adultos. En cuanto al índice de reflexión de ondas algunos trabajos han establecido puntos de corte pero solo de las mediciones reportadas con un tipo de equipo específico (BIA et al., 2010).

- **Función endotelial:** desde el punto de vista de la valoración arterial no invasiva, se considera disfunción endotelial como la reducción en la capacidad del endotelio de generar vasodilatación o vasoconstricción arterial o arteriolar, ante estímulos que en condiciones normales generarían estas respuestas (BIA; ZÓCALO, 2014). La disfunción del endotelio puede deberse a 1) una reducción en la capacidad de sensor estímulos, 2) alteraciones en la síntesis, liberación o disponibilidad de sustancias vasoactivas y 3) predominancia y antagonismo de sustancias vasoconstrictoras por sobre las vasodilatadoras (PALOMO; CARRERAS; DÍAZ RICART, 2015). La importancia del estudio de la función endotelial radica, entre otras cosas, en que precede a las manifestaciones clínicas de ECV, por lo que es reconocido como un factor que se asocia a riesgo CV aumentado, siendo capaz de predecir eventos cardiovasculares en individuos asintomáticos e incluso con estructura arterial normal, de forma independiente de otros factores de riesgo cardiovascular (BARTHELMES et al., 2017; PREMIER et al., 2019). Para el estudio de la función endotelial se dispone de técnicas invasivas (tanto intraarteriales como través de marcadores bioquímicos o celulares) y no invasivas, siendo las primeras el patrón oro. Las técnicas no invasivas se enfocan en el estudio de las arterias y microcirculación de los miembros superiores, debido a que estos territorios se consideran representativos del resto del sistema CV, existiendo

correlación entre la disfunción endotelial en miembros superiores y la hallada a nivel coronario o cerebral. La principal técnica no invasiva para valorar la función endotelial es el test de hiperemia reactiva, en el cual se mide la dilatación arterial mediada por flujo (DMF). (BIA; ZÓCALO, 2014). NIVELES DE REFERENCIA: los estudios de DMF han mostrado grandes diferencias entre sí, por lo que no ha sido posible establecer un punto de corte. Un estudio reciente realiza una revisión de la literatura para concluir que no existen aun puntos de corte establecidos. Este mismo estudio sugiere un punto de corte para población japonesa con y sin factores de riesgo cardiovascular (MARUHASHI TATSUYA et al., 2020).

Por lo anteriormente expuesto es que el estudio arterial no invasivo resulta complejo en niños y adolescentes, en la medida en que se hace difícil comparar si los resultados obtenidos en la medición están dentro de rangos normales. Para población pediátrica y adolescente en el año 2009 la AHA recomendó, a través de un documento de declaración científica, establecer como puntos de corte para IMT y VOP a los valores correspondientes al percentil 95 o superiores para edad y sexo (URBINA et al., 2009). Teniendo en cuenta estas recomendaciones de la AHA, el grupo de trabajo de CUIiDARTE establecieron algunas curvas por edad de la PAS aórtica y PP aórtica de población tanto pediátrica como adulta incluida en sus estudios, y evidenciaron que las mismas siguen las tendencias previamente descritas en la bibliografía por otros autores (CURCIO et al., 2015b). Sin embargo, debido a las características de dichos estudios, realizados mayormente con poblaciones pequeñas, principalmente pertenecientes a centros hospitalarios, sus resultados no pueden extrapolarse a nivel nacional.

2.2 CARACTERÍSTICAS PERINATALES Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Hace 30 años, Barker realizó la hipótesis de que ciertas condiciones fetales, particularmente la restricción del crecimiento del feto dentro del útero materno y el bajo peso al nacimiento, eran factores de riesgo para ciertas enfermedades durante la adultez, principalmente de tipo cardiovascular (BARKER, 1990). A partir de allí, la evidencia acumulada respalda la relación entre ciertas características del medioambiente materno-fetal y el desarrollo de enfermedades más tarde en la vida adulta y hoy en día esta relación la conocemos como “programación fetal” (MOLINA GIRALDO et al., 2014; REYES; CARROCERA, 2015)

El bajo peso al nacer (BPN) es el principal factor aislado más frecuentemente asociado a muerte fetal y neonatal y contribuye significativamente a la morbilidad en el primer año de vida, así como a desenlaces adversos a largo plazo. En base a recomendaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y el Centro Latinoamericano de Perinatología Salud de la Mujer y Reproductiva (CLAP/SMR), la antropometría al nacimiento corresponde a la primera medición de peso (en gramos), longitud (en centímetros) y perímetro cefálico (en centímetros). Esto se realiza con el recién nacido desnudo y una vez seccionado y pinzado el cordón umbilical. En cuanto al peso, además de observar el valor por sí mismo, se determina si este es pequeño, adecuado o grande para la edad gestacional del RN, comparando con los percentiles 10 y 90 de la población para la edad gestacional (dos desviaciones estándar por debajo o por encima de la media poblacional, respectivamente) de modo que se consideran pequeños para la edad gestacional (PEG) a los RN que están por debajo del percentil 10 de peso para la edad gestacional, adecuados para la edad gestacional (AEG) aquellos que se encuentran entre el percentil 10 y el 90 y grandes para la edad gestacional (GEG) aquellos que están por encima del percentil 90 (FESCINA et al., 2011).

Si bien en un alto porcentaje de casos no se logra identificar la causa del BPN, se conocen algunas condiciones que se asocian a su presencia: dentro de los factores maternos destacan la talla baja, la edad menor a 16 años y mayor a 35, el bajo nivel socioeconómico, la malnutrición materna y la escasa ganancia de peso durante el embarazo, enfermedades crónicas que interfieren con oxigenación y flujo sanguíneo placentario, tabaquismo materno, malformaciones uterinas. En cuanto a factores fetales se destacan las cromosomopatías, las enfermedades metabólicas, algunos síndromes genéticos y las infecciones congénitas (DA SILVA, 2016). En Uruguay y según datos de la ENAyA el porcentaje de BPN es de 8,7% (ARROYO, ÁLVARO et al., 2012).

La macrosomía, al igual que el BPN, es de gran interés desde el punto de vista de la salud obstétrica. Entre los recién nacidos macrosómicos y en base al índice ponderal (que se calcula como la división entre el peso y la longitud elevada al cubo, multiplicado por 100) existen dos clasificaciones: recién nacido macrosómico armónico y disarmónico. Esta distinción es importante porque se plantea que los últimos presentan mayor riesgo de resistencia a la insulina en su vida futura (BERMUDEZ, 2016). La etiopatogenia de la macrosomía es muy variada y se reconocen aspectos tanto maternos como del feto. Dentro de los factores maternos se han descrito la ganancia de peso durante la gestación, la presencia de diabetes mellitus materna o diabetes gestacional, la multiparidad, la edad materna superior a los 35 años, el antecedente de hijo/s macrosómico/s previos, la nutrición materna, tamaño útero-placentario y

factores socioeconómicos. En cuanto a los factores fetales se citan: el sexo masculino, la edad gestacional y la presencia de algunos síndromes genéticos. Algunos autores proponen la influencia del peso y talla elevados del padre, pero se plantea que estos factores tienen una menor repercusión (UNCETA-BARRENECHEA et al., 2008). Uruguay cuenta con una prevalencia de macrosomía es de 7% (ARROYO, ÁLVARO et al., 2012).

Se ha identificado que el peso al nacer se correlaciona con la presencia de factores de riesgo cardiovascular. La evidencia muestra algunas inconsistencias: la macrosomía se ha propuesto como el principal predictor de obesidad en la infancia, paradójicamente se ha observado un efecto similar del bajo peso al nacer. Uno de los principales mecanismos a través de los cuales el peso al nacimiento determina resultados cardiovasculares adversos a futuro está dado por la ganancia inadecuada y excesiva de peso durante la infancia, circunstancia que se ha observado para niños tanto con BPN como con macrosomía, debido a que ambas condiciones se asocian con mayor grasa visceral y biomarcadores relacionados con resistencia a la insulina e inflamación en la adolescencia (STANSFIELD et al., 2016). En una cohorte de nacimientos de 1997 en Hong Kong, el incremento de peso excesivo durante la infancia se asoció con un mayor IMC y circunferencia de cintura elevada, en la adolescencia. Esto no sucede con la relación cintura-cadera. A su vez, un IMC más alto en la adolescencia con un crecimiento infantil más rápido puede atribuirse solo parcialmente a una contextura más pesada, con mayor masa muscular en lugar de una mayor masa grasa (HUI et al., 2015). En mujeres que fueron PEG, el IMC elevado en la adultez se correlacionó fuertemente con el riesgo de enfermedad coronaria (TIAN et al., 2017).

Se ha identificado que el BPN se asocia a un perfil metabólico adverso en la adultez: niveles mayores de resistencia a la insulina, triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL. Particularmente en el caso de los triglicéridos, que se asocian a resistencia a la insulina, la relación inversa con el bajo peso al nacer explica una asociación del mismo con el síndrome metabólico en la juventud (MZAYEK et al., 2016) (LOBO et al., 2016). Esta relación se mantiene al ajustar por la altura (NIGHTINGALE et al., 2015). En esa línea, también se demostró que el peso elevado al nacer o la ganancia aumentada durante la infancia se asocian con mayores niveles de proteína C reactiva (marcador inflamatorio), IMC, circunferencia de cintura y pliegues de la piel, mientras que haber sido GEG comporta una asociación con el aumento de proteína C reactiva, independientemente del estado nutricional actual (BOSCAINI; PELLANDA, 2015).

El mayor aumento del IMC durante la infancia y la adolescencia se asocia con un mayor riesgo de hipertensión adulta, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y enfermedad

coronaria. Además, el cruce ascendente de los percentiles de peso, durante la infancia y adolescencia se asocia, con un mayor riesgo de adultos con sobrepeso y obesidad en todas las poblaciones estudiadas, incluso entre los niños que son relativamente delgados en términos absolutos (ANTONISAMY et al., 2017). En un estudio de seguimiento en base a la cohorte de nacimiento de Pelotas se demostró que el aumento rápido de peso a partir del año de vida se asocia positivamente con varios marcadores de riesgo cardiovascular a los 18 años (BUFFARINI et al., 2018). Factores maternos (IMC pregestacional y ganancia de peso durante el embarazo) y del niño (sexo, peso al nacer y duración del pecho materno) son predictores de mayor IMC en la adultez (MZAYEK et al., 2016). Entre los niños con al menos un padre obeso, existe una ganancia de peso posnatal más rápido lo cual conduce a factores de riesgo cardiovascular en la adolescencia temprana a través del efecto sobre el aumento de la adiposidad (VAN HULST et al., 2017). El aumento del IMC durante la adolescencia se asocia con mayor riesgo de accidente cerebrovascular y hemorragia intracraneana en adultos, posiblemente a través del aumento de la presión arterial vinculada a la ganancia de peso (OHLSSON et al., 2017). Los adultos que presentaron retraso en el crecimiento en la primera infancia pueden tender a tener un perfil con mayor cantidad de grasa visceral y menor cantidad de masa magra y subcutánea (DE LUCIA ROLFE et al., 2018).

La ganancia acelerada de peso está estrechamente relacionada con el aumento de los valores de PA, lo cual ilustra otra de las vías a través de las cuales un peso no adecuado al nacimiento se asocia con indicadores de daño cardiovascular. Algunos autores demostraron que el peso al nacer está significativamente relacionado con el riesgo cardiometabólico infantil, incluso independientemente del valor de IMC actual, asociación que muestra patrones específicos de raza y género (SUN et al., 2018). Incluso el BPN se asocia de forma independiente con resultados cardiovasculares adversos en la adultez (SMITH et al., 2016).

En esta línea, varios autores demuestran asociación estadísticamente significativa entre el peso al nacer y mayores valores de presión arterial sistólica y de frecuencia cardíaca (FC). Además, el peso al nacer se asoció de forma positiva con el valor de presión arterial sistémica, lo cual se mantuvo al ajustar por edad, sexo y etnia (NIGHTINGALE et al., 2015). La ganancia de peso rápida durante los primeros 6 meses de vida y en los años preescolares conduce a valores más elevados de PAS en la niñez, independientemente del peso al nacimiento (PERNG et al., 2016).

Un estudio realizado a partir de la cohorte del Bogalusa Heart Study (WANG et al., 2017) analizó la frecuencia cardíaca y PAS en 6,276 individuos entre niños, adolescentes y adultos, partiendo de la hipótesis de que el peso al nacer se relaciona con el producto de ambas

variables, lo que se denomina doble producto (DP) y es considerado como un indicador del consumo miocárdico de oxígeno, representativo del trabajo cardíaco (RESNIK et al., 2016). Este estudio reportó una asociación inversa entre el BPN y el valor del DP expresado en latidos/min/mmHg, luego de ajustar por edad, sexo, raza e IMC. Se observó una correlación positiva y amplificadora a medida que aumentó la edad. Este aumento del DP a partir de la infancia puede mediar en parte la asociación entre el bajo peso al nacer y el mayor riesgo cardiovascular en la adultez. Otro estudio (HUA et al., 2016) apoya esa observación, evidenciando una asociación entre menor peso al nacer y un aumento significativo de la FC en adultos, pero no significativo en niños y adolescentes. La macrosomía y ser GEG se asociaron positivamente con valores de presión arterial elevados en adolescentes y esta asociación fue mayor si se combinaban ambas condiciones (KUCIENE; DULSKIENE; MEDZIONIENE, 2018).

Finalmente es importante destacar el rol protector de la lactancia materna en la salud de niñas y niños. La recomendación actual es que se mantenga lactancia exclusiva hasta los 6 meses, y luego continuar de ser posible hasta los 2 años, en conjunto con la alimentación complementaria (UNICEF, 2019). Los efectos beneficiosos de la lactancia en el corto plazo están bien documentados y se sabe que esta práctica disminuye la morbimortalidad en la infancia por todas las causas (HORTA; CESAR, 2013; UNICEF, s/d). Sin embargo, los hallazgos sobre los beneficios a largo plazo no son consistentes en la literatura. Pareciera que los beneficios vinculados a la disminución de la ECV puedan estar vinculados a la acción sobre algunos factores de riesgo cardiovascular. En este sentido, algunas revisiones sistemáticas que incluyen principalmente estudios longitudinales han arrojado resultados dispares, encontrando en algunas ocasiones disminución en algunos factores de riesgo tales como obesidad y concentraciones plasmáticas de colesterol LDL, pero esos hallazgos no se reportan en estudios similares, practicados en otras poblaciones (BEHAIRY et al., 2017; GÜNGÖR et al., 2019; HORTA; CESAR, 2013; LIMA et al., 2019).

En cuanto al efecto de la lactancia y su vínculo con variables al nacimiento, algunos estudios demuestran que los lactantes con macrosomía tenían una alta probabilidad de tener sobrepeso y/u obesidad en comparación con los lactantes con normopeso al nacimiento. Este riesgo disminuyó significativamente si los lactantes con peso elevado al nacer fueron amamantados durante 6 meses. La PAS elevada se asoció con bajo peso al nacer y una duración total de la lactancia materna de menos de seis meses (NOBRE; LESSA, 2016). Si bien la prevalencia de lactancia materna ha aumentado a nivel global, en respuesta a las políticas impulsadas para favorecer su promoción, principalmente en países en desarrollo, sólo el 38% de los niños

menores de seis meses de edad en estos países reciben leche materna exclusivamente y sólo el 39% de los niños de 20 a 23 meses edad se benefician de la práctica de la lactancia materna (UNICEF, s/d).

2.3 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Se mencionan a continuación, los factores de riesgo cardiovascular más relevantes en población infantil y adolescente. También se incluyen datos de prevalencia obtenidos en diferentes estudios, ya que en Uruguay no contamos con encuestas con representatividad nacional que evalúen todos los factores de riesgo cardiovascular en niñas y niños, como si sucede en el caso de los adultos (encuestas ENFRENT) (ÁLVAREZ et al., 2013).

2.3.1 Obesidad

La obesidad es consecuencia de un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético del individuo. Por tratarse de una condición determinada de forma multicausal, existe una interacción compleja entre la predisposición genética individual y los factores ambientales. Los niños y jóvenes se encuentran constantemente expuestos y estimulados a acceder a productos alimentarios ultra procesados, que tienen elevado contenido calórico pero bajo valor nutricional. Desde el ámbito sanitario se está intentando luchar contra los mensajes de la industria, que dirige estrategias de márketing y publicidad para llegar a esta franja etaria (OMS, 2016). Estas condiciones determinan que muchos niños suelen crecer y desarrollarse en entornos que favorecen la obesidad, a los que frecuentemente se les denomina entornos obesogénicos y cuya presencia se encuentra en aumento tanto en los países de bajos ingresos como en los de medios y altos ingresos. En este entorno es que se ponen en marcha respuestas conductuales y biológicas no adecuadas, que favorecen y perpetúan la obesidad (OMS, 2016). El papel que desempeña la predisposición genética en la génesis de la obesidad, ha quedado demostrada en estudios con gemelos que se crían en diferentes entornos, en los cuales se halló que los pesos eran similares incluso cuando se criaban en ambientes distintos, lo cual sugeriría que los factores ambientales y del entorno tendrían menos relevancia que los genéticos. Sin

embargo, las alteraciones genéticas que determinan obesidad son realmente infrecuentes (OMS, 2016; SKELTON, RUDOLPH, 2009).

La principal preocupación acerca de las complicaciones derivadas del sobrepeso y la obesidad, son sus efectos a largo plazo, porque estas condiciones no siempre afectan directamente a los niños y adolescentes, dado el tiempo de evolución que necesitan para causar daños objetivables en la salud. Sin embargo, se pueden observar aun en estas etapas algunos indicadores de daño. En este sentido, las principales patologías asociadas a la obesidad durante los períodos de infancia y adolescencia son la resistencia a la insulina, diabetes tipo II, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico, hipertensión arterial, asma, complicaciones ortopédicas y musculoesqueléticas, apnea del sueño, síndrome de ovario poliquístico y trastornos sicosociales (SKELTON, RUDOLPH, 2009). A largo plazo sobrevienen las complicaciones cardiovasculares, como ha sido mencionado. En población adolescente, el estudio Harvard Growth Study demostró que la mortalidad por ECV se duplicaba en varones que habían tenido obesidad en la adolescencia (MUST; PHILLIPS; NAUMOVA, 2012). El Bogalusa Heart Study demostró que los niños con IMC mayor al percentil 85 tenían mayor riesgo de tener hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial comparados con niños con normopeso (HUA et al., 2016). En este sentido, existen estudios longitudinales en población adolescente, con largos períodos de seguimiento y un elevado número de individuos, que demuestran que la obesidad e incluso el sobrepeso en la infancia y adolescencia se asocian con aumento de mortalidad cardiovascular en la edad adulta (BAKER; OLSEN; SØRENSEN, 2007; GUNNELL et al., 1998; TWIG et al., 2016).

En Uruguay, y según datos relevados por el Ministerio de Salud Pública (MSP, 2018) la prevalencia de sobrepeso y obesidad es de 9,6% en niños menores de 2 años y de 11,3% en niños de entre 2 y 4 años, según la Encuesta de Nutrición, Desarrollo Infantil y Salud (ENDIS), realizada en 2015. La Encuesta Mundial de Salud Escolar (EMSE) del año 2012 mostró una prevalencia de 27,2% de sobrepeso y obesidad en adolescentes de entre 13 y 15 años (GRUNBAUM, 2012). En concordancia con estos resultados, la Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles (ENFRENT) realizada en el año 2013 evidenció una prevalencia de sobrepeso y obesidad en personas de 25 a 64 años de 64,9%, registrándose un aumento de 8,1 puntos porcentuales respecto a la primera encuesta realizada en 2006, en donde dicho valor era de 56,6%. Específicamente para el grupo de 15 a 24 años se observó una prevalencia de sobrepeso de 27,5% y obesidad de 10,2 %, obteniéndose una prevalencia de 37,7% para ambas medidas combinadas (ÁLVAREZ et al., 2013). La prevalencia de ambas condiciones es cerca del doble en el grupo de mayor edad, lo cual pone

en énfasis la importancia de tomar medidas tanto de prevención primaria como secundaria en el grupo etario de niños y adolescentes, para lograr la reducción del sobrepeso y obesidad a futuro.

El criterio diagnóstico más exacto para definir a la obesidad es la determinación del porcentaje de grasa corporal, considerando obesos a los sujetos que presentan un porcentaje mayor al considerado normal. Este porcentaje en adultos, varía entre 12 a 20% en hombres y 20 a 30 % en mujeres, según distintos estudios y autores (CARRILLO FERNANDEZ C, LOPEZ-VILLALTA LOZANO, M, 2012). Sin embargo en población pediátrica no existen valores estandarizados de grasa corporal a partir de los cuales definir de forma unánime la presencia de obesidad, debido a que la composición corporal difiere de la del adulto e incluso entre las distintas edades dentro de la infancia y adolescencia. Sin embargo, como encontraron Marques-Vidal y colaboradores, en población pediátrica varios autores sugieren puntos de corte mayores o iguales que 25% o en varones y 30% en mujeres (MARQUES-VIDAL et al., 2008).

Existen varios métodos para la medición del porcentaje de grasa corporal, entre los que se encuentran por ejemplo la **absorciometría con rayos X** de doble energía (DXA). Esta técnica presenta buena precisión para estimar el contenido graso, presentando la desventaja de que no discrimina entre grasa visceral y subcutánea (AYER et al., 2015). En el caso de la **Tomografía Computarizada** (TC) y la **Resonancia Nuclear Magnética** (RNM), si bien pueden distinguir entre grasa visceral y subcutánea, son estudios costosos y que, en el caso de la TC implican irradiación al individuo. Por lo tanto su uso no está generalizado para determinación de la grasa corporal y se reservan para la valoración de algunos segmentos de interés en personas con obesidad. Por último, la **bioimpedancia**: es una técnica simple y no invasiva, que permite la estimación de la composición corporal a través de la estimación del agua corporal total, en base a presunciones realizadas sobre las constantes de hidratación de los distintos tejidos del cuerpo y la resistencia que ofrece el agua corporal al paso de una corriente alterna de amperaje imperceptible. Así, se obtiene la masa libre de grasa (MLG) y por consiguiente la masa grasa (MG) a través de la ecuación $MLG \text{ en kg} = \text{peso total kg} - MG \text{ en kg}$ (ALVERO-CRUZ et al., 2011).

Debido a la escasa disponibilidad y aplicabilidad de los métodos anteriores, en la práctica clínica habitual y en la mayoría de los estudios poblacionales, se utilizan métodos antropométricos para determinar el diagnóstico de obesidad. Estos métodos incluyen:

- IMC: es el método más utilizado y el que ofrece una mejor correlación con el nivel de adiposidad por lo que es el método aceptado de forma internacional para el diagnóstico

y clasificación de la obesidad. Sin embargo, no distingue entre masa grasa y magra. Se obtiene dividiendo el peso del individuo en kilos sobre el cuadrado de la talla en metros. Valores mayores a 25 kg/m² y 30 kg/m² indican sobrepeso y obesidad respectivamente. En el caso de los niños mayores de 5 años y en los adolescentes hasta los 19 años sobrepeso y obesidad se definen en base al valor de IMC para la edad, siendo los puntos de corte mayor o igual a uno y dos desvíos estándar respectivamente, en relación a la media para los patrones de crecimiento de la OMS. Para los niños menores de 5 años, el sobrepeso se define como el peso para la estatura mayor o igual a dos desvíos estándar. En el caso de la obesidad se define como mayor o igual tres desviaciones estándar (OMS, 2018a).

- **Perímetro de cintura:** es una medida que ha demostrado correlación con el nivel de grasa peri visceral y con el riesgo cardiovascular. Se mide en el punto medio entre el margen costal inferior y la espina iliaca anterosuperior, con el individuo de pie y con la cinta paralela al suelo. Según las guías europeas, se consideran patológicos en adultos valores mayores o iguales a 102 cm en el hombre y 88 cm en la mujer. En los niños y adolescentes, en nuestro país, se considera riesgo alto valores mayores o iguales que el percentil 90 y riesgo muy alto valores mayores o iguales que el percentil 95, según edad y sexo (MSP, 2017).
- **Índice cintura-cadera:** se obtiene del cociente del perímetro de la cintura y el perímetro de la cadera, medido como la circunferencia sobre las nalgas, a la altura de los trocánteres mayores del fémur. Estos valores se consideran patológicos cuando son mayores o iguales a 0,84 para mujeres y 0,94 para hombres, no estando estandarizados los valores en niños y adolescentes (OMS, 2018a).

Existen otros métodos como la circunferencia del muslo o del brazo, y la medición de los pliegues cutáneos que ya han caído en desuso debido al mejor rendimiento teórico de los métodos antropométricos mencionados con anterioridad.

2.3.2 Sedentarismo

El sedentarismo en la infancia es un problema creciente a nivel mundial, que ha llamado la atención y está siendo cada vez más estudiado. Sin embargo, los estudios al respecto pocas veces son comparables, debido a la heterogeneidad de conceptos para definirlo. Un estudio

realizado en una muestra de 771 niños de nivel 5 de jardines públicos de Montevideo reportó sedentarismo en un 58,3% de los prescolares (BOVE et al., 2020). En una muestra de población de 15 a 24 años con representatividad a nivel nacional, se halló un nivel de sedentarismo (definido en base a intensidad del ejercicio según unidades del medida de índice metabólico o METS) del 23,4% (ÁLVAREZ et al., 2013).

La OMS definió en el año 2002, al sedentarismo como "*la poca agitación o movimiento*". Para los niños y adolescentes entre los 5 y 17 años, la actividad física consiste en juegos, deportes, desplazamientos, actividades recreativas, educación física o ejercicios programados, en el ámbito familiar, escolar/institucional y comunitario. Las recomendaciones de la OMS al respecto son que los niños y adolescentes entre los 5 y 17 años inviertan como mínimo 60 minutos diarios en actividades físicas de intensidad moderada a vigorosa (teniendo en cuenta que realizar actividad física por un período superior a 60 minutos diarios traerá beneficios aun mayores para la salud.). La OMS estableció recientemente, recomendaciones para niños menores de 5 años: en lactantes menores de un año se recomienda que estén activos en varios momentos del día, de diversas formas, sobre todo el juego en el suelo. Para los que aun no se mueven se recomienda al menos 30 minutos en posición prona repartidos a lo largo del día mientras estén despiertos. En el caso de los niños entre 1 y 2 años, se recomienda que pasen al menos 180 minutos realizando diversos tipos de actividad física de cualquier intensidad (incluso moderada a elevada), la mayor cantidad de tiempo posible. Los niños entre 3 y 4 años deben pasar al menos 180 minutos realizando distintos tipos de actividad física de cualquier intensidad, incluidos al menos 60 minutos de actividad física de intensidad moderada a elevada, distribuidos a lo largo del día (OMS, 2019a).

2.3.3 Alimentación inadecuada

Como se mencionó, la alimentación no saludable, junto con el sedentarismo, son los principales generadores de obesidad. Una dieta saludable ayuda a prevenir la malnutrición y las enfermedades no transmisibles, entre ellas la diabetes, la ECV y el cáncer (OMS, 2016). Los hábitos alimentarios saludables comienzan en la primera infancia, desde la lactancia materna, la cual favorece el crecimiento adecuado y mejora el desarrollo cognitivo; además, puede proporcionar beneficios a largo plazo, entre ellos la reducción del riesgo de sobrepeso y obesidad y de enfermedades no transmisibles en etapas posteriores de la vida (OMS, 2018b).

La OMS y las guías internacionales recomiendan que la ingesta calórica debe estar equilibrada con el gasto calórico. Para evitar un aumento excesivo de peso, las grasas no

deberían superar el 30% de la ingesta calórica total. Es importante limitar el consumo de azúcar libre a menos del 10% de la ingesta calórica total. En cuanto al consumo de sal, se recomienda mantenerlo por debajo de los 5 gramos diarios. Asimismo, el consumo de frutas y verduras debe ser de 5 piezas diarias (OMS, 2016).

En Uruguay, la encuesta ENIS relevó los alimentos y bebidas consumidas el día anterior a la entrevista. En cuanto al consumo de bebidas dulces, la ENDIS evidenció que un 13% de los niños de entre 6 y 23 y un 20% de los niños de entre 2 y 6 años consumen refrescos, jugos y aguas saborizadas cuando tiene sed en lugar de agua. En adición, de forma habitual la alimentación de los niños no incluye la variedad de alimentos necesarios y recomendados para su edad, presentando un elevado consumo de alimentos procesados con exceso de grasa, sal y azúcar (UNICEF, 2019). En el grupo de niños y niñas de entre 6 y 23 meses, el 80% presentan una diversidad alimentaria mínima (entendida como aquella que incluye alimentos de 4 o más grupos alimentarios), lo cual aumentó conforme avanzó la edad de los niños. En niños de 2 a 4 años se evidenció que el 43% consumía alfajores y galletitas rellenas, 33% consumía helados y postres lácteos, 20% ultraprocesados del estilo de panchos, nuggets, hamburguesas y fiambres y el 12% había consumido snacks (NÚÑEZ; MARTÍNEZ; GARIBOTTO, 2019).

2.3.4 Dislipemia

Las dislipemias son trastornos del metabolismo lipoproteico que se caracterizan por presentar valores anormales de algunas de las fracciones. Según el panel de expertos de la Academia Americana de Pediatría, la dislipemia se define como niveles de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL), triglicéridos (TG) o colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (colesterol no HDL) superiores al percentil 90 o valores de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) o apolipoproteína A inferiores al percentil 10 (DE JESUS, JANET, 2011).

El colesterol y sus componentes son sustancias normales en el organismo, sin embargo el exceso de las fracciones perjudiciales y la disminución de las protectoras, es causa de enfermedades por depósito, afectando principalmente las arterias, conduciendo a aterosclerosis. Las dislipemias se clasifican en base al componente que se encuentra afectado en mayor medida. De este modo pueden ser hipercolesterolemias, hipertrigliceridemias o dislipemias mixtas. La mayoría de las dislipemias están determinadas por factores ambientales, como la dieta, el tabaquismo y la actividad física. Existe una forma familiar, que tiene baja prevalencia,

pero conlleva a mayor riesgo de alteraciones cardiovasculares tempranas. El mencionado panel de expertos, recomendó el tamizaje universal en población pediátrica, ya que existe evidencia significativa de que utilizando como único criterio la evaluación de la historia familiar de ECV prematura o hipercolesterolemia, se dejan de diagnosticar entre 30% y 60% de los pacientes con dislipemia (GAMBETTA et al., 2019). El tipo de dislipemia más frecuente de en la edad pediátrica según estudios internacionales es la mixta, con elevación de triglicéridos y bajos niveles de HDL (KAVEY, 2020; NOREÑA-PEÑA et al., 2018; TURER CHRISTY B.; BRADY TAMMY M.; DE FERRANTI SARAH D., 2018)

En Uruguay, no existen estudios que evalúen la prevalencia de dislipemia en población pediátrica. Sin embargo, en la segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, para la franja de 15 a 24 años, se halló hipercolesterolemia (definida como valores mayores o iguales que 200 mg/dl o estar en tratamiento por colesterol elevado) en un 4,5% en hombres y 12,7% en mujeres (8,6% en promedio) (ÁLVAREZ et al., 2013).

2.3.5 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial sobreviene cuando las cifras de presión arterial se encuentran elevadas de forma persistente. En población pediátrica se define como la elevación de las cifras de presión arterial sistólica y/o diastólica por encima del percentil 95 para edad, sexo y estatura, en al menos tres tomas con intervalo de seis meses (RIVERO; MARTÍNEZ, 2019). Es un conocido factor de riesgo cardiovascular y en los últimos años ha habido notables avances en la comprensión de su etiología, definición, tratamiento y prevención de la hipertensión arterial en poblaciones infantiles y adolescentes (SALAS et al., 2019). La HA puede clasificarse en primaria (o esencial) o secundaria (a otras condiciones). La HA primaria es la más frecuente, tanto en adultos como en niños y adolescentes y se asocia principalmente a factores modificables (RIVERO; MARTÍNEZ, 2019).

Estudios nacionales muestran diversas prevalencias en los distintos rangos etarios. Un estudio conducido en 194 pacientes que consultaron en la policlínica de factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes del Servicio de Cardiología Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossel, mostró una prevalencia de HA crónica en niños de 1% a 2%, cifra que ascendió a 30% en adolescentes obesos (GAMBETTA ARBURÚA 1 et al., 2006). Un estudio local más reciente y con una muestra mayor halló una prevalencia de HA de 7,8%, significativamente mayor a reportes previos a nivel nacional (ESTRAGÓ et al., 2018). En población preescolar, un estudio ya mencionado, conducido en jardines de infantes de

Montevideo no halló prescolares con HA pero si la PA braquial promedio según sexo, edad y talla resultó más alto para el conjunto de niños estudiados que lo esperado para una población referencia. Los niños con sobrepeso, obesidad y obesidad abdominal presentaron promedios significativamente más elevados de PAS y PAD que el total de niños, tanto en términos absolutos como a nivel de percentiles (BOVE et al., 2020). La segunda ENFRENT, mostró en población de 15 a 24 años, una prevalencia de HA de 9% (ÁLVAREZ et al., 2013). Los hallazgos de los estudios aquí presentados confirman lo establecido por estudios internacionales, en cuanto al aumento de la prevalencia de cifras de hipertensión arterial y pre hipertensión arterial en poblaciones en edad pediátrica y adolescente.

2.3.6 Tabaquismo

Según la OMS el tabaquismo constituye una enfermedad adictiva crónica que evoluciona con recaídas. Constituye una importante causa de mortalidad, con 8 millones de muertes anuales a nivel global (OMS, 2019b). Es además un importante factor de riesgo cardiovascular, y la probabilidad de desarrollar afectaciones cardiovasculares en fumadores se relaciona en forma directa con el número de cigarrillos consumidos a diario y el tiempo de evolución del consumo (FERNÁNDEZ GONZÁLEZ; FIGUEROA OLIVA, 2018).

En población pediátrica, afortunadamente tiene baja prevalencia. Sin embargo, su consumo con frecuencia comienza en la adolescencia. La mayoría de los fumadores fumaron su primer cigarrillo en esta etapa de la vida o incluso ya eran adictos a los 18 años. El estudio Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) llevado a cabo por la OMS en 50 países de Europa y América del Norte, evidenció que el 15% de los adolescentes de 15 años ha fumado al menos un cigarrillo en los últimos 30 días. Incluso, el 5% de los niños y el 2% de las niñas de 11 años han probado el tabaco (HBSC, 2018). En Uruguay, según datos de la segunda ENFRENT (2013) la prevalencia de tabaquismo en jóvenes de 15 a 24 años fue de 16,7%, cifra que está en concordancia con la Encuesta Mundial de Tabaquismo en Adultos (GATS), cuya última edición en 2017 reveló una prevalencia de 14,5% en población de la mencionada franja de edades (OPS, 2017). Es de destacar que en esta franja etaria el consumo de tabaco ha disminuido, presumiblemente debido al fuerte impulso de las políticas antitabaco llevadas a cabo en la última década (ÁLVAREZ et al., 2013).

El presente trabajo pretende contribuir al estudio de un fenómeno de gran magnitud e importancia, como lo es la ECV. El rol de los factores de riesgo asociados a ECV acumula vasta

evidencia científica y hoy en día se sabe que las alteraciones que con el tiempo pueden conducir a ECV, están presentes aun en etapas tempranas de la vida (incluso desde la etapa fetal). Sin embargo su estudio se realiza a través de métodos probabilísticos, que estiman el riesgo de padecer ECV. Estos métodos tienen escasa aplicación en población joven, puesto que la ECV requiere de un tiempo de latencia de años para ocasionar daños y no se cuenta con estudios poblacionales que validen estas herramientas en población joven. Este trabajo cuenta con la posibilidad de aproximarse a este fenómeno de estudio de una forma no habitual, que implica el uso de estudios arteriales no invasivos, los cuales superan varias de las limitaciones de los abordajes de riesgo cardiovascular clásicos. Estos métodos de valoración cardiovascular no sólo complementan a los abordajes basados en cálculos de riesgo sino que también permiten realizar un diagnóstico precoz de enfermedad aterosclerótica, aun en fases tempranas de la enfermedad. Estos métodos son relativamente nuevos y si bien han tenido un desarrollo notable en las últimas dos décadas, aun faltan criterios de estandarización en el uso de los abordajes y en los puntos de corte poblacionales para su interpretación. Por otro lado, su uso en edad pediátrica es incluso más reciente.

Nuestro país cuenta con el Centro CUiiDARTE, que surge no sólo con objetivos clínico-asistenciales sino que constituye un polo de investigación en diagnóstico arterial no invasivo, lo cual ofrece una gran oportunidad desde el punto de vista de la generación de conocimiento en un área poco desarrollada aun a nivel mundial. La mayor parte de la producción científica sobre el tema en nuestro país, corresponde al grupo investigador de CUiiDARTE. En cuanto al estudio de población infantil y adolescente, las publicaciones corresponden a estudios que trabajaron sobre muestras relativamente pequeñas (en torno de los 300 individuos) y relevaron datos de niños y adolescentes hasta los 18 años, definiendo las “alteraciones” cardiovasculares a la interna de la muestra. El presente estudio constituye un aporte más en ese sentido.

Este estudio se sustenta en una base de datos robusta, proveniente de una cohorte con 15 años de seguimiento que contempla un período de edad crítico del ciclo vital de los individuos. Esto ofrece la oportunidad de trabajar con variables vinculadas a la salud que se recogen a lo largo del tiempo, permitiendo este abordaje de los datos comprender la relación entre diferentes exposiciones y desenlaces en salud, otorgando información valiosa que puede contribuir a identificar momentos clave en el crecimiento y desarrollo de los individuos, en los cuales una intervención temprana (tanto de prevención primaria como secundaria) puede retrasar o disminuir la aparición de factores de riesgo cardiovascular y de progresar a la ECV.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Investigar patrones de riesgo cardiovascular y variables predictoras de alteraciones cardiovasculares en una cohorte de adolescentes de Uruguay, entre los años 2004-2016

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir puntos de corte de alteraciones cardiovasculares obtenidas mediante valoración cardiovascular no invasiva
- Describir la presencia de factores de riesgo cardiovascular en la población estudiada
- Definir agrupamientos de individuos en base a variables cardiovasculares
- Definir patrones de riesgo cardiovascular

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 ESTUDIO LONGITUDINAL DE BIENESTAR EN URUGUAY (ELBU)

Para el presente trabajo se utilizaron datos del Estudio Longitudinal de Bienestar en Uruguay. El ELBU es un estudio de cohorte llevado a cabo por el Instituto de Economía de la Facultad de Ciencias Económicas y Administración, en conjunto con otros servicios académicos de la UdelaR. Este estudio (cuya primera ola siguió a niños que cursaban el primer año escolar) surgió en contexto de crisis socioeconómica, con los objetivos de 1) conocer el bienestar, las trayectorias de los niños y la evolución de su entorno a medida que van creciendo y 2) analizar las condiciones y oportunidades con las que crecen los niños, para identificar desigualdades en sus posibilidades de realización personal y movilidad social y económica (FCEA, 2018).

La población corresponde a una muestra de niños que cursaba primer año en escuelas públicas del ámbito urbano, en Uruguay en el año 2004. El diseño muestral se basó en un conjunto de 60 escuelas en Montevideo y área metropolitana¹, y de 50 escuelas en cinco ciudades del interior. En cada escuela se tomaron datos del total de los niños si había hasta dos grupos de primer año o se sortearon dos grupos, cuando existían más de dos. El marco muestral correspondió al tercer censo de talla escolar realizado en 2002. A partir de las variables disponibles en ese relevamiento se construyeron estratos para la selección de la muestra. Estos estratos consideraron: escolaridad materna, turno, contexto de la escuela (según la definición de la Administración Nacional de Educación Primaria), presencia de comedor escolar y tipo de servicio brindado. A su vez, en el interior del país se realizó un análisis de clusters con la Encuesta Continua de Hogares sobre la base de la presencia de niños que cursaban primer año, nivel educativo de los jefes de hogar y nivel de ingreso per cápita. Se definieron seis clusters y dentro de cada uno se sorteó una capital departamental, conformándose la muestra con escuelas de los departamentos de Artigas, Colonia, Florida, Rivera y Paysandú. La cobertura de ambas muestras permite contar con información representativa de los niños que concurrían a primer año de escuela en el sistema educativo público en el año 2004, para el Uruguay urbano de cinco mil y más habitantes. Al año 2004, el 85% de los niños concurría a enseñanza pública, por lo

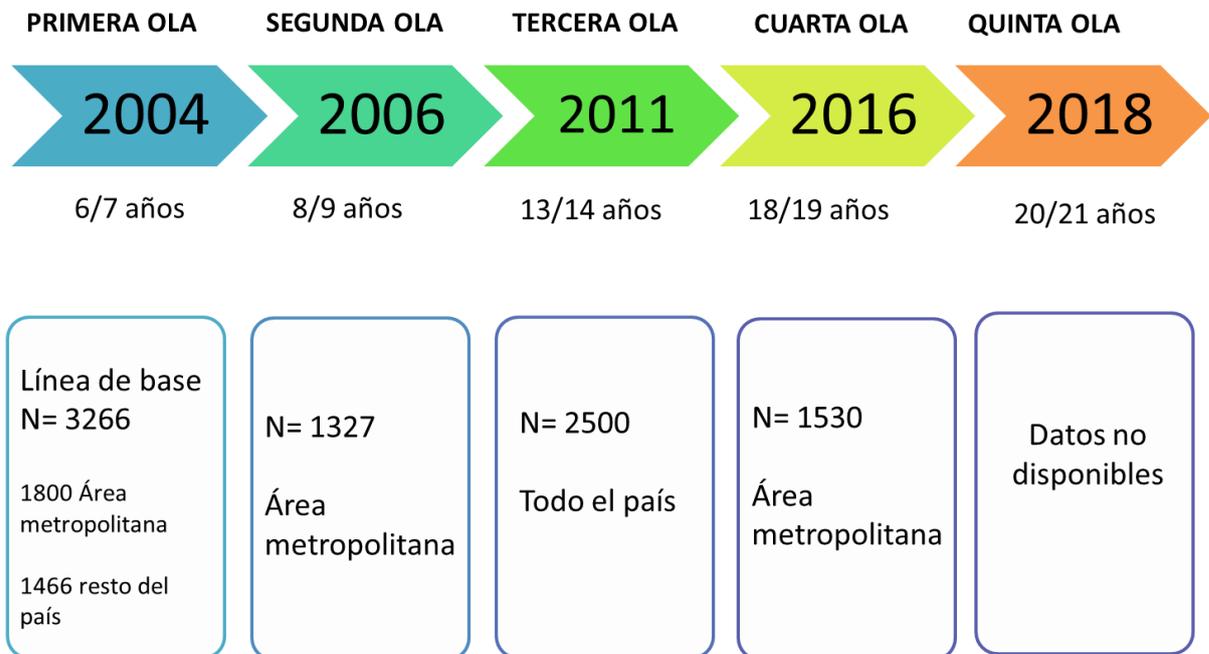
¹ Se entiende por área metropolitana al conjunto de áreas censales de Montevideo sumado a las áreas censales de todas las localidades urbanas, hasta un límite medio de 30 Km, a partir del Km cero. Instituto Nacional de Estadística, 2006.

que la muestra es representativa de ese sector de la población, no pudiendo extrapolarse a estratos socioeconómicos más altos (ARIM et al., 2007)

El estudio cuenta hasta el momento con cinco olas finalizadas si bien los resultados de la quinta ola aún no están disponibles. En todas las olas se recabaron datos longitudinales sobre varias dimensiones del bienestar de los integrantes de los hogares relevados, entre ellas situación nutricional, salud corporal e integridad física, fecundidad, emancipación y trayectorias familiares, bienestar socioemocional y características de la personalidad, habilidades cognitivas y no cognitivas, logros educativos, bienestar subjetivo, actitudes y opiniones, actividades de ocio, interacciones sociales, ingresos, calidad de la vivienda y condiciones de vida. Estos datos son representativos de temáticas que hasta el momento no habían sido relevadas masivamente en el país (FCEA, 2018).

La figura 2 ilustra el esquema general del ELBU. La primera ola se realizó en el año 2004, con un número total de 3266 niños y hogares (1800 del área metropolitana y 1466 del resto del país), y el interés se centró principalmente en la situación nutricional y estado de salud de los niños, datos de vital importancia en el contexto post-crisis económica que atravesaba el país. La segunda ola corresponde al año 2006, y en ella se realizó el seguimiento de 1327 niños, únicamente en el área metropolitana. En la tercera ola, realizada en el año 2011, se incluyeron a 2500 adolescentes en todo el país. Estas olas acompañaron el crecimiento de los niños e incluyeron un grupo más amplio de desempeños que permitieron valorar la situación de los adolescentes de una forma multidimensional y a su vez la transmisión intergeneracional de condiciones y posibilidades de vida, así como la deserción del sistema educativo. La cuarta ola recogió datos del área metropolitana de 1530 adolescentes. En esta ola, el interés estuvo puesto en situación de los jóvenes en términos educativos, laborales, arreglos de convivencia y capacidad de movilidad social y económica respecto a sus núcleos familiares. Como en las olas anteriores, se valoró la situación actual en los aspectos nutricional, educativo, laboral y socioemocional. En la cuarta ola, además, se agregó la medición de la composición de grasa corporal y se realizó una valoración cardiovascular no invasiva, llevada a cabo por médicas/os del Centro CUiiDARTE, también perteneciente a la UdelaR. Esta valoración se realizó únicamente para adolescentes que residían en Montevideo.

Figura 2: Esquema del Estudio Longitudinal de Bienestar en Uruguay (ELBU)



Fuente: elaboración propia

La recolección de datos fue llevada a cabo por estudiantes de estadística de la UDELAR y las medidas antropométricas fueron realizadas por licenciadas/os en nutrición. Como medidas de control de calidad, se elaboraron manuales operacionales para los encuestadores por cada ola, así como un curso de capacitación previo a la recolección de los datos. La supervisión del trabajo de campo fue llevada a cabo por el Instituto de Economía de la UdelaR, e incluyó la verificación de la completitud del formulario llenado por el encuestador y la coherencia de los datos. Luego se realizó comunicación telefónica con los hogares para evaluar las actitudes de encuestadores y repreguntar algunas secciones del cuestionario, que luego se compararon con los datos registrados por el encuestador para verificar su veracidad.

4.2 DELINEAMIENTO Y PARTICIPANTES DEL ESTUDIO

Para esta investigación se utilizaron datos de la línea de base (ola 1) y de las olas 3 y 4 del ELBU. No se utilizaron datos de la ola 2 debido a que los mismos se recogieron con dos años de diferencia respecto a la ola 1, incluyendo principalmente actualización de datos de índole social y económica. La población se constituyó de 272 adolescentes, procedentes del departamento de Montevideo y área metropolitana, correspondientes a los individuos a los que se les realizó la medición cardiovascular en CUiDARTE en la ola 4. Una vez seleccionados los individuos de la cuarta ola, se localizaron a los mismos individuos en las olas 1 y 3, utilizando como criterios de elegibilidad niñas y niños que tuvieran medidas de peso y talla. No se contemplaron criterios de exclusión.

4.3 VARIABLES

1. Variables demográficas:

- **Edad:** se consideró a través del dato reportado por el adulto que respondió la encuesta en la ola 1.
- **Sexo:** se consideró a través del dato reportado por el adulto que respondió la encuesta en la ola 1.

Es de destacar que el estudio ELBU contó con un número importante de mediciones de tipo socioeconómico, muchas de las cuales se combinaron entre sí en índices y mediciones específicas, para crear constructos de valoración económica y social. Estos datos se recogieron en cada ola para los datos de “persona” y “familia”. Debido al caudal de datos, a la complejidad en su recolección y a que los datos de interés provenían de los cuestionarios del núcleo familiar, no fue posible para este trabajo lograr utilizar dichas variables, debido a que no se logró incluirlas en base al número identificadorio que se utilizó para el resto de las variables.

- ### 2. Variables vinculadas al nacimiento: las variables relacionadas al nacimiento se indagaron en la primera ola, a través de la respuesta del adulto a quien se le realizó la encuesta. Se incluyeron para este trabajo las siguientes:

- **Peso al nacer:** corresponde al peso al nacer del individuo en gramos. Para su utilización en este trabajo, se categorizó en bajo peso (menor que 2500 gramos), normopeso (entre 2500 y 4000 gramos) y macrosomía (mayor a 4000 gramos).
- **Edad gestacional:** se indagó en meses en el cuestionario original. Para este trabajo se categorizó como pretérminos a los individuos con edades gestacionales al nacimiento de 8 meses o menos y como término a aquellos individuos con edades gestacionales de 9 meses o más.
- **Tiempo de lactancia:** refiere al tiempo en que el niño recibió pecho materno, independientemente de si fue en forma exclusiva o no. Se categorizó en: menor que 6 meses y mayor o igual que 6 meses.
- **Enfermedad congénita al nacimiento:** fue respondido por el adulto que respondió la encuesta. Se utilizó como dicotómica (Si, No).

3. Variables antropométricas:

- **IMC:** se utilizaron los IMC de las olas 1, 3 y 4. Se calculó como el cociente del peso sobre el cuadrado de la talla. Las medias de peso y talla fueron recogidas por licenciados en nutrición. Para el uso del IMC en las tres olas, se calcularon los Z score de IMC para la edad y luego se construyeron categorías para definir el estado nutricional, en base a la definición de la OMS: bajo peso menor que -1, normopeso entre -1 y menor que 1 y sobrepeso/obesidad mayor o igual que 1.
- **Grasa corporal:** fue medida en la cuarta ola a través de básculas de bioimpedancia. Se expresa en porcentaje de la masa corporal correspondiente a tejido adiposo. Se categorizó en obesidad cuando valores mayores o iguales que 25% para varones y 30% para mujeres. Se consideró como no obesos a los individuos cuyos valores estaban por debajo de 25% y 30% respectivamente. Es de destacar que también se contó con medidas de grasa visceral y masa muscular, pero dichas variables contaban con un importante porcentaje de pérdida de datos, por lo que no fueron incluidas para el análisis.

4. Variables cardiovasculares:

- **Diagnóstico previo conocido de factores de riesgo cardiovascular:** se relevó en la cuarta ola, fue referido en entrevista por el adolescente. Se relevaron los diagnósticos previos de:
 1. Hipertensión arterial: se categorizó como variable dicotómica (si, no).
 2. Dislipemia: se categorizó como variable dicotómica (si, no).
 3. Diabetes mellitus: se categorizó como variable dicotómica (si, no).
 4. Sedentarismo, definido como no realizar actividad física o realizar en menor medida a lo recomendado por la OMS (sin especificarse cantidades de tiempo ni frecuencia semanal)
 5. Enfermedad cardiovascular previa: se categorizó como variable dicotómica (si, no).
 6. Tabaquismo, se definió como haber fumado al menos un cigarrillo en el último mes. Se dicotomizó como “tabaquistas” y “no tabaquistas” incluyendo en esta última categoría a ex fumadores (consumo previo pero no consumo en el último mes) y no fumadores.

- **Medición arterial no invasiva:** se realizó en la ola 4, en laboratorio equipado para tal fin y por personal médico entrenado. Se utilizó para su medición el sistema mobil-o-graph® (oscilométrico/pletismográfico). Las variables se expresaron de forma numérica. De esta forma se relevaron:
 1. Presión arterial sistólica braquial, expresada en mmHg
 2. Presión arterial diastólica braquial, expresada en mmHg
 3. Presión arterial de pulso braquial, expresada en mmHg
 4. Velocidad de onda de pulso aórtico
 5. Resistencia vascular periférica
 6. Frecuencia cardíaca braquial, expresada en latidos/minuto

7. Espesor íntima-media en carótida común izquierda, expresada en milímetros
8. Espesor íntima-media en carótida común derecha, expresada en milímetros

4.4 REVISIÓN DE LAS TÉCNICAS ESTADÍSTICAS UTILIZADAS

4.4.1 Análisis de cluster

El análisis de cluster corresponde a una técnica de análisis estadístico multivariada, que se utiliza a partir de un conjunto de datos para lograr reorganizarlos en grupos que presentan cierta homogeneidad, llamados clusters o conglomerados. Para este análisis es poca la información conocida (incluso a veces ninguna) sobre la estructura de las categorías de los datos, por lo que partiendo de una colección de observaciones, el objetivo es descubrir los patrones de estructura de las categorías en las que los datos se distribuyen. Dicho en otras palabras, la técnica ordena las observaciones en grupos cuyo grado de asociación entre los miembros del mismo grupo es alto, y bajo entre miembros de grupos diferentes (VICENTE, 2007a). Esta característica, si bien tiene como ventaja que se muestren agrupamientos de datos a priori sin ningún criterio de clasificación, cuenta con la desventaja de que la realización de agrupamientos no es generalizable, ya que depende de las variables utilizadas. Dentro de las técnicas de análisis multivariado, el análisis de clusters es por lo general, considerada más dependiente de las variables u objetos utilizados para construir los grupos. Esto hace que sea necesario un fuerte soporte teórico y conceptual previo, de modo de poder elegir entre “buenos” y “malos” agrupamientos de datos (VICENTE, 2007b).

Las técnicas de análisis de cluster se dividen en métodos jerárquicos y no jerárquicos. Los primeros se realizan con el propósito de agrupar clusters para formar uno nuevo o separar alguno ya existente para originar otros dos y así sucesivamente (esto para minimizar distancias ente objetos y/o maximizar medidas de similitud). Los métodos de cluster no jerárquicos, realizan una sola partición de los individuos en cierto número de K-grupos. Para ello, el investigador debe especificar a priori el número de grupos que deben ser formados y luego la asignación de individuos se realiza mediante algún proceso que garantice la optimización del criterio de selección utilizado (KASSAMBARA, 2017; VICENTE, 2007a). Existen algunos criterios estadísticos para poder determinar el número más adecuado de grupos. Dentro de los métodos no jerárquicos o de partición destacan el método de partición alrededor del centroide

(o PAM, por sus siglas en inglés), utilizado durante el análisis en este trabajo. El algoritmo PAM se basa en la búsqueda de K objetos representativos o centroides entre las observaciones del conjunto de datos. Luego de encontrar un conjunto K de centroides, los grupos se construyen asignando cada observación al centroide más cercano. Posteriormente, cada centroide y cada punto de datos no-centroide seleccionado se intercambian y se calcula la función objetivo, que equivale a la suma de las disimilitudes de todos los objetos a su centroide más cercano. En el caso del algoritmo PAM, para estimar el número óptimo de clusters se utiliza el método de la silueta media, que mide la calidad de un agrupamiento a través del dibujo de la silueta de los grupos promedio de acuerdo con el número de grupos. Si el ancho de la silueta es alto (cercano a 1) indica una buena agrupación. De modo inverso, si el ancho de la silueta es cercano a -1 los objetos estarán pobremente clasificados en los grupos (KASSAMBARA, 2017).

Las etapas que se siguen en el análisis de cluster desde su construcción a su interpretación son las siguientes (VICENTE, 2007a):

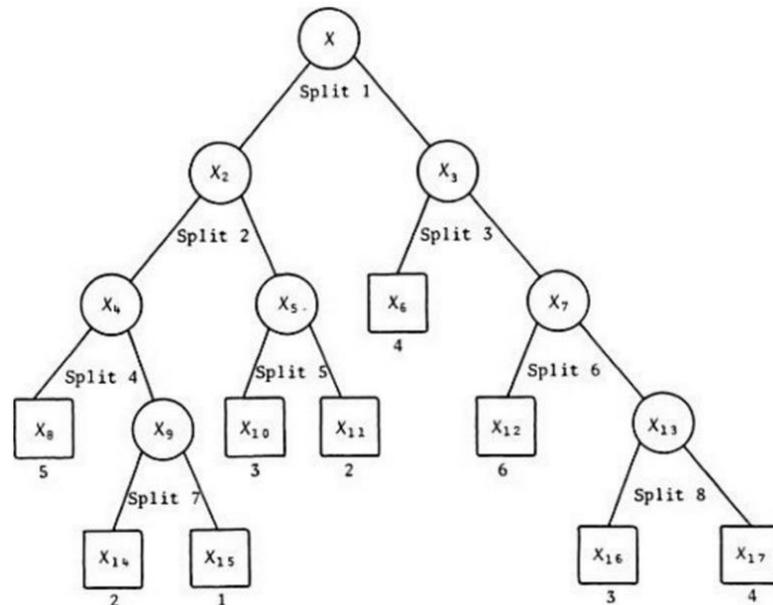
- Elección de las variables: es a cargo del investigador, como se mencionó anteriormente, por lo que en este punto interesa decidir si las variables son relevantes para la clasificación que se desea obtener. Esta elección inicial, es en sí misma una categorización de los datos.
- Elección de la técnica de cluster a emplear: dependiendo de la naturaleza de los datos utilizados optándose por alguno de los métodos jerárquico o nojerárquico.
- Validación de los resultados e interpretación.

4.4.2 Árboles de clasificación

Los árboles de clasificación (también llamados de regresión, de decisión o de predicción, CART por sus siglas en inglés) constituyen modelos predictivos de aprendizaje inductivo, que se construyen a partir de una partición sucesiva de un conjunto de datos y construcciones lógicas y el ajuste de un modelo simple a cada partición (LOH, 2011) (MARTÍNEZ et al., 2009). Fueron descritos por Breiman y colaboradores en el año 1984, y constituyen uno de los métodos de clasificación basado en modelos de inteligencia artificial más utilizados. Estos árboles tienen por objetivo resolver problemas vinculados a la clasificación de objetos, no sólo si se trata de grandes volúmenes de datos sino también para resolver problemas derivados de una alta heterogeneidad de datos e incluso cuando se cuenta con una estructura de datos no estandarizada (BREIMAN et al., 1984). Utilizan el algoritmo de partición sucesiva como enfoque de división binaria recursiva (*top-down greedy approach*)

para la identificación de valores o categorías de variables que determinan la predicción de un determinado desenlace de interés, estratificando el espacio de predicción en regiones más simples, siguiendo un conjunto de reglas de predicción (BREIMAN et al., 1984; ORELLANA, 2018). De este modo se definen nodos, ramas y hojas, que al ser representados gráficamente remedan un árbol visto de forma invertida. Por lo tanto, el árbol de decisión consta de una jerarquía de nodos internos y externos que están conectados por ramas. El nodo interno, también conocido como nodo de decisión o nodo intermedio, es la unidad de toma de decisiones que evalúa mediante prueba lógica cuál será el próximo nodo hijo o descendiente. Por el contrario, un nodo externo (no tiene un nodo descendente), también conocido como nodo hoja o terminal, está asociado con una etiqueta o un valor. Este procedimiento se repite hasta que se alcanza un nodo terminal, los que representan una decisión tomada por el algoritmo. La repetición de este procedimiento caracteriza la recursividad del árbol de decisión (Figura 5) (BREIMAN et al., 1984).

Figura 3 Esquema de árbol de clasificación y regresión.



Fuente: Breiman, Classification and regression trees

A partir del conjunto total de datos analizados, "raíz" del árbol, el algoritmo selecciona variables predictivas para cada posible partición, los "nodos", mediante una medida de impureza definida por la distribución de categorías de la variable predicha en los subgrupos resultantes de estas posibles divisiones. Las "ramas" se generan hasta que hay un número mínimo de elementos en la subdivisión, o no hay más ganancias en la predicción (THERNEAU;

ATKINSON, 2019). Las "hojas" del árbol representan las categorías de la variable de resultado más prevalente en el subconjunto resultante de estas particiones.

Este modelo, por lo tanto, es útil en tanto proporciona una visión gráfica de la toma de decisión automática, especificando en cada paso cuales variables son evaluadas, las acciones y el orden en que estas acciones se van tomando. Si cambian los valores de la variable, cambiarán también los pasos a seguir y por ende el modelo de predicción será diferente.

En la literatura se habla por lo general de árboles de regresión si se utilizan variables dependientes cuantitativas y árboles de clasificación si se trata de variables dependientes cualitativas (LOH, 2011; MARTÍNEZ et al., 2009; ORELLANA, 2018).

El uso de árboles de regresión y clasificación ha demostrado tener un buen rendimiento en cuanto a capacidad predictiva, comparada con los modelos habituales utilizados para la predicción de riesgo de ECV (BANERJEE MOUSUMI et al., 2019; DE GONZALO-CALVO et al., 2020; DIMOPOULOS et al., 2018; SUZUKI et al., 2019; YANG et al., 2020).

4.5 ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó un estudio exploratorio para observar patrones de riesgo cardiovascular y sus asociaciones. Los datos provienen de una muestra con un muestreo complejo y para este estudio no fue posible acceder al plano muestral para realizar la corrección del diseño. Debido a la no inclusión del plano de muestreo, las técnicas de análisis utilizadas no permiten el análisis inferencial.

Debido al tratamiento de datos que carecen de puntos de corte establecidos en la literatura para población adolescente y del abordaje de un fenómeno poco estudiado en dicha población, se prefirió un abordaje conservador, que permitiera caracterizar a la población de estudio en términos de las variables en estudio. Esto está en concordancia con sugerencias de guías internacionales (DOYON ANKE et al., 2013; URBINA et al., 2009).

Para poder dar cumplimiento a los objetivos, el análisis se realizó en 3 etapas diferentes:

4.5.1 Construcción de los criterios de alteración cardiovascular

Debido a que en población adolescente para la mayoría de las variables de índole cardiovascular no existen puntos de corte establecidos para definir a partir de cual valor se está

ante la presencia de una alteración, se optó por utilizar la recomendación de la Sociedad Americana del Corazón (URBINA et al., 2009), considerando como alterados valores mayores o iguales al percentil 95 de la distribución, para edad y sexo. Esto se realizó para todas las variables obtenidas mediante medición arterial no invasiva.

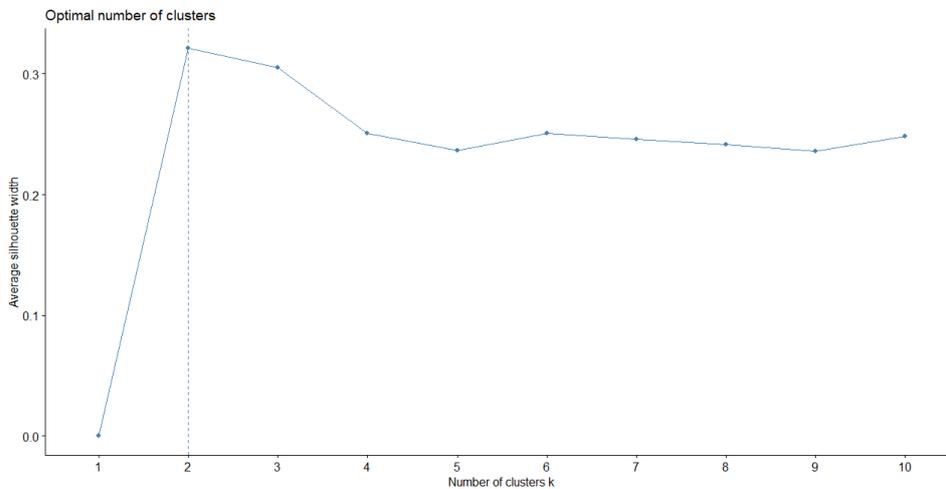
4.5.2 Definición de grupos de riesgo cardiovascular

Una vez categorizadas las variables CV en términos de si se encontraban alteradas o no en la muestra, se procedió a la realización de un análisis que permitiera obtener agrupamientos de individuos en base factores de riesgo cardiovascular. Para ello, se optó por trabajar las variables como cuantitativas continuas y no como categóricas debido a que utilizar para la construcción de grupos de bajo o alto riesgo cardiovascular a las variables en categorías de “alterado” y “no alterado” podría subestimar el número de individuos considerados como “de alto riesgo”, puesto a que como se mencionó anteriormente, la definición de la “alteración” se realizó con punto de corte en el percentil 95 de la distribución. Por lo tanto, el punto de corte es permisivo y además se está trabajando con población adolescente, en la cual aun no se espera que se encuentren alterados en gran medida estos parámetros. Esto se llevó a cabo a través del análisis de cluster o conglomerados, utilizando un método no jerárquico, de partición.

En primera instancia, se realizó un análisis de correlación para determinar cuales variables serían incluidas en los clusters. Esto se realizó con fines epidemiológicos, para evitar incluir variables muy correlacionadas que pudieran introducir errores de interpretación. Cuando las variables presentaron correlación mayor o igual que 0,6, se optó por mantener aquellas que mejor se diferenciaban entre los grupos, retirando aquellas variables con distribución similar en los clusters.

Posteriormente, se definió el número óptimo de clusters a construir, a través del método de la silueta media (“*silhouette*”). Esta función arrojó que el número ideal de clusters a construir era de 2 (Figura 4). Un mayor número de clusters implicaban un solapamiento mayor de variables a la interna de los mismos y por ende mayor número de individuos mal clasificados. Finalmente, se creó una clasificación individual de bajo y alto riesgo cardiovascular, basada en las variables comprendidas en los clusters.

Figura 4: Gráfico de ancho de la silueta promedio obtenido en el análisis de cluster



Una vez obtenidos los clusters, se realizó la descripción de la distribución de las variables en los grupos mediante la construcción de box plots, observando diferencias entre dichos gráficos, lo cual evidenciaba un grupo que presentaba medianas más elevadas de algunas variables. Estos grupos fueron considerados teóricamente como de “alto riesgo” y “bajo riesgo” cardiovascular, respectivamente.

En R se utilizaron los paquetes Cluster y Factoextra, a través de la función pam.clu para construir los clusters mediante un método no jerárquico (o de partición). Para conocer el número óptimo de clusters a realizar se utilizó la función fviz. Para verificar la calidad de la asignación a los grupos a la interna de los clusters, se utilizó la función silhouette.

4.5.3 Análisis de variables predictoras de riesgo cardiovascular

En el paso final del análisis, se optó por utilizar una técnica estadística que permitiera clasificar a las variables en términos de predicción del riesgo cardiovascular en la población estudiada. Para ello se realizaron una serie de árboles de predicción, utilizando como variables respuesta los datos de la clasificación individual de riesgo (alto y bajo riesgo) obtenidos en el análisis de cluster y utilizando el resto de las variables como variables predictoras. Los distintos árboles variaron en función de las variables que se incluían como eventuales predictores en el modelo. Finalmente se decidió analizar el árbol “más completo”, incluyendo todas las variables analizadas en los grupos de riesgo

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio ELBU contó con aprobación del Comité de Ética para Proyectos de Investigación de la Facultad de Medicina, UdelaR. Los datos recogidos en todas las olas son confidenciales y se rigen por secreto estadístico. Toda la información se trabaja de forma innominada, no publicándose información que permita identificar personas u hogares.

Los datos innominados se encuentran disponibles públicamente y de libre acceso en el sitio web del estudio (<http://fcea.edu.uy/estudio-del-bienestar-multidimensional-en-uruguay.html>) para la realización de investigaciones.

5 RESULTADOS

Se analizaron datos de 272 adolescentes, correspondiendo al 85% del total de la población, de los cuales 139 eran mujeres (51,1) y 133 varones (48,9%). La media de edad fue de 18,2 años (DE 0,13). Respecto a las variables vinculadas al nacimiento, la mayoría de los individuos tuvieron nacimientos a término (87,4%), la distribución de nacimientos de término fue homogénea respecto al sexo (49,8% en varones, 50,2% en mujeres).

En cuanto al peso al nacer, el 81% de los individuos estudiados fueron normopeso al nacimiento, encontrándose en este grupo mayormente mujeres (43,5%) mientras que el 9,9% fueron bajo peso al nacer (distribuido de forma similar entre mujeres y varones) y el 8,8% fueron macrosómicos, con mayor proporción de varones en este grupo. Hubo una baja prevalencia de enfermedades congénitas al nacimiento. En cuanto a la duración de la lactancia, la mayoría de los individuos de la muestra (53,3%) recibieron lactancia durante menos de 6 meses. No se encontraron grandes diferencias en cuanto al tiempo de lactancia y el sexo (tabla1).

La prevalencia de sobrepeso y obesidad (tabla 1) fue 21,8% en la ola 1 correspondiendo la mayoría de ese porcentaje (13,4%) al sexo femenino, cuando los individuos tenían aproximadamente 6-7 años de edad, 24,2% en la ola 3 (12,6% masculino) a los 13-14 años y 16,4% (11% masculino) en la cuarta ola. Estas cifras son similares a las reportadas por estudios nacionales. En cuanto al porcentaje de grasa corporal, se evidenció elevada prevalencia de individuos que presentaban cantidades de grasa corporal en niveles de obesidad (56,5%).

En cuanto al diagnóstico previo de enfermedades y factores de riesgo cardiovascular (tabla 1), 5,2% de los individuos estudiados refirieron ser dislipémicos (correspondiendo un 3,7% a mujeres), 46,8% sedentarios, con una franca prevalencia entre mujeres (30%) y 12,9% eran fumadores (5,5% varones). Ninguno de los adolescentes refirió ser hipertenso, diabético o tener otra enfermedad cardiovascular preexistente.

Tabla 1: Distribución de las características generales, vinculadas al nacimiento, antropométricas y cardiovasculares en adolescentes de Uruguay, 2004-2016

	Categorías	N (%)		
<i>Variables generales</i>				
Sexo (N= 272)	Masculino	133 (48,9)		
	Femenino	139 (51,1)		
<i>Variables vinculadas al nacimiento</i>				
Peso al nacer (N= 262)	Bajo peso	26 (9,9)		
	Normopeso	213 (81,3)		
	Macrosómico	23 (8,8)		
Edad gestacional al nacimiento (N= 271)	Término	237 (87,4)		
	Pretérmino	34 (12,5)		
Enfermedad congénita (N= 272)	Si	24 (8,8)		
	No	248 (91,2)		
Tiempo de lactancia (N=260)	Menor a 6 meses	139 (53,5)		
	Mayor o igual a 6 meses	121 (46,5)		
<i>Variables antropométricas</i>				
Puntaje Z score de IMC (N= 202) (N=182) (Cont.) (N= 238)		Bajo peso	Eutrófico	Sobrepeso/Obesidad
	Ola 1	15 (7,42)	143(70,8)	44 (21,8)
	Ola 3	27 (14,8)	111 (61)	44 (24,2)
	Ola 4	29 (12,2)	170 (71,4)	39 (16,4)
Obesidad según % grasa corporal (N= 255)	Si	144 (56,47)		
	No	111 (43,53)		
<i>Variables cardiovasculares</i>				
Dislipemia (N= 271)	Si	14 (5,2)		
	No	257 (94,8)		
Sedentarismo (N= 250)	Si	117 (46,8)		
	No	133 (53,2)		
Tabaquismo (N= 271)	Si	35 (12,9)		
	No	236 (87,1)		

En la siguiente tabla (tabla 2) se muestran las medidas de resumen de las variables cardiovasculares. Los valores son en su mayoría normales, pero en el caso de las variables PAS y PAD se verifica que presentan máximos que se encuentran aumentados incluso para las clasificaciones de hipertensión utilizadas en población adulta. De este modo, se observa que algunos de los adolescentes presentan factores de riesgo cardiovascular ya establecidos.

Tabla 2: Medidas de resumen de variables cardiovasculares en adolescentes de Uruguay, 2004-2016

VARIABLE	Media	Mediana	DE	Q1	Q3	Min	Max	CV	NA
PAS	119,40	118,8	10,31	111,0	125,8	95	152,0	0,09	16
PAD	67,62	67,75	7,67	61,88	72,40	41,3	90,0	0,11	16
PP	51,80	51,00	8,45	46,00	57,22	32,57	76,75	0,16	16
FC	70,09	69,56	11,32	61,00	76,67	47,43	107,50	0,16	16
RVP	1,05	1,04	0,15	0,93	1,15	0,78	1,42	0,14	17
VOP	5,02	4,93	0,52	4,67	5,25	4,11	7,38	0,10	17
IMT_CCI	0,49	0,49	0,04	0,47	0,51	0,34	0,72	0,09	9
IMT_CCD	0,49	0,49	0,04	0,47	0,51	0,38	0,62	0,08	9

DE: desvío estándar; Q1: primer cuartil; Q3: tercer cuartil; Min: valor mínimo; Max: valor máximo; CV: coeficiente de variación; NA: datos faltantes

Para el cálculo de los puntos de corte de las variables cardiovasculares se realizó la distribución percentilar de la población y se consideraron alterados aquellos valores mayores o iguales al percentil 95 de la distribución (tabla 3).

Tabla 3: Puntos de corte de variables cardiovasculares en base al percentil 95 de la distribución, en adolescentes de Uruguay, 2004-2016

VARIABLE	MUJERES			VARONES		
	PUNTO DE CORTE	ALTERADO (FA)	NO ALTERADO (FA)	PUNTO DE CORTE	ALTERADO (FA)	NO ALTERADO (FA)
PAS (mmHg)	133.2615	11	128	138.8879	10	124
PAD (mmHg)	80.65095	7	132	79.61681	9	125
FC (l/min)	92.35798	10	129	82.99325	10	124
PAM (mmHg)	96.69818	8	131	97.74048	7	127
PP (mmHg)	61.22136	11	128	68.42578	10	124
RVP	1.312802	7	132	1.25805	10	123
VOP	5.34598	8	131	6.177593	6	127
IMT_CCI	0.5660631	8	134	0.557168	9	129
IMT_CCD	0.5579638	9	134	0.5594416	7	130

FA: frecuencia absoluta

La prevalencia de individuos con alteraciones cardiovasculares fue baja (menor al 10%) en todas las variables. Las variables que presentaron mayor prevalencia de individuos con alteraciones fueron PAS y PP (7,7% en ambos casos). En cuanto al sexo, como se observa en la tabla 3 no hubo grandes diferencias en la proporción de individuos con alteraciones entre mujeres y varones.

Por otro lado, en cuanto a la relación entre la presencia de alteraciones cardiovasculares y los valores de IMC (apéndice A) se observó en la categoría de “alterados” de todas las variables cardiovasculares analizadas, una mayor proporción de individuos normopeso. Esto se comprobó con los valores de IMC en las 3 olas analizadas, con excepción de las variables VOP y IMC_CCI al cruzarse con el z score de IMC en la ola 4, las cuales presentaron mayor proporción de alterados en la categoría sobrepeso/obesidad (sin embargo se trata de una diferencia de 1 y 2 individuos respectivamente en comparación con la categoría de normopeso).

Esto puede corresponder a características propias de esta muestra, debido a que existe una sobrerrepresentación de individuos normopeso en los IMC de las tres olas (apéndice A).

La relación entre las variables cardiovasculares provenientes de la valoración arterial no invasiva y otros factores de riesgo cardiovascular referidos por los individuos se muestra en el cuadro 1. La proporción de alteraciones cardiovasculares provenientes de la valoración arterial no invasiva según los distintos factores de riesgo cardiovascular clásicos fue baja de forma general en la población estudiada. Entre los adolescentes que refirieron tener un diagnóstico de dislipemia, la variable CV con mayor proporción de alteraciones fue la PAD. En cuanto a los individuos que eran tabaquistas y sedentarios, se evidenciaron bajas proporciones de alteraciones cardiovasculares, observándose la mayor proporción en la PP en ambos casos. En el caso de los individuos con valores de grasa corporal en niveles de obesidad, la mayor proporción de alteraciones fue a nivel del IMT en ambas carótidas, con proporciones de 9,4% y 9,5%.

Cuadro 1: Factores de riesgo cardiovascular clásicos en función de las variables obtenidas a través de valoración arterial no invasiva, en adolescentes de Uruguay, 2004-2016

	DISLIPEMIA		TABAQUISMO		SEDENTARISMO		GRASA CORPORAL	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	Alterado	No alterado
PAS								
Alterado	2 (14.3)	19 (7.4)	19 (8.1)	2 (7.1)	7 (6)	11 (8.3)	10 (9)	8 (5.6)
No alterado	12 (85.7)	238 (92.6)	217 (91.9)	26 (92.9)	110 (94)	122 (91.7)	101 (91)	136 (94.4)
PAD								
Alterado	13 (21.4)	3 (5.1)	13 (5.5)	3 (10.7)	8 (6.8)	8 (6)	9 (8.1)	5 (3.5)
No alterado	11 (78.6)	244 (94.9)	223 (94.5)	25 (89.3)	109 (93.2)	125 (94)	102 (91.9)	139 (96.5)
PAM								
Alterado	2 (14.3)	3 (5.1)	12 (5.1)	3 (10.7)	6 (5.1)	8 (6)	7 (6.3)	5 (3.5)
No alterado	12 (85.7)	244 (94.9)	224 (94.9)	25 (89.3)	111 (94.9)	125 (94)	104 (93.7)	139 (96.5)

FC								
Alterado	0 (0)	20 (7.8)	18 (7.6)	1 (3.6)	8 (6.8)	10 (7.5)	9 (8.1)	10 (6.9)
No alterado	14 (100)	237 (92.2)	218 (92.4)	27 (96.4)	109 (93.2)	123 (92.5)	102 (91.9)	134 (93.1)
RVP								
Alterado	1 (7.1)	16 (6.2)	15 (6.4)	2 (7.1)	9 (7.7)	5 (3.8)	8 (7.2)	7 (4.9)
No alterado	13 (92.9)	241 (93.8)	221 (93.6)	26 (92.9)	108 (92.3)	128 (96.2)	103 (92.8)	137 (95.1)
VOP								
Alterado	0 (0)	14 (5.4)	12 (5.1)	2 (7.1)	5 (4.3)	8 (6)	8 (7.2)	5 (3.5)
No alterado	14 (100)	243 (94.6)	224 (94.9)	26 (92.9)	112 (95.7)	125 (94)	103 (92.8)	139 (96.5)
PP								
Alterado	1 (7.1)	20 (7.8)	20 (8.5)	0 (0)	10 (8.5)	9 (6.8)	10 (9)	9 (6.2)
No alterado	13 (92.9)	237 (92.2)	216 (91.5)	28 (100)	107 (91.5)	124 (93.2)	101 (91)	135 (93.8)
IMT_CCD								
Alterado	1 (7.7)	13 (5.2)	13 (5.7)	1 (3.8)	8 (7)	4 (3.1)	10 (9.4)	4 (2.8)
No alterado	12 (92.3)	237 (94.8)	217 (94.3)	25 (96.2)	107 (93)	124 (96.9)	96 (90.6)	139 (97.2)
IMT_CCI								
Alterado	1 (7.7)	14 (5.6)	13 (5.7)	2 (7.7)	8 (6.9)	5 (3.9)	10 (9.5)	4 (2.8)
No alterado	12 (92.3)	236 (94.4)	217 (94.3)	24 (92.3)	108 (93.1)	123 (96.1)	96 (90.5)	138 (97.2)

5.1 CONSTRUCCIÓN DE GRUPOS DE RIESGO: ANÁLISIS DE CLUSTER

Como se observa en la figura 6, la variable presión de pulso presentó correlación mayor a 0,6 con dos variables: presión arterial sistólica y con velocidad de onda de pulso. Del mismo modo, el espesor de las carótidas comunes izquierda y derecha presentaron alta correlación entre sí, lo cual puede deberse a que corresponden a la misma medición en 2 arterias iguales en cuanto a características anatómico/estructurales pero contralaterales.

Figura 5: Matriz de correlación de variables cardiovasculares obtenidas a partir de diagnóstico arterial no invasivo en adolescentes de Uruguay, 2004-2016

	PAS	PAD	RVP	FC	IMT_CCD	IMT_CCI	VOP	PP
PAS	1,00000000	0,5902002471	0,38599482	0,21702178	-0,006563877	-0,01659172	0,5652811685	0,68619077
PAD	0,590200247	1,00000000	0,42798951	0,33735022	-0,086867128	-0,09194149	-0,0009098244	-0,18129632
RVP	0,385994816	0,4279895094	1,00000000	0,04130948	0,080941058	0,02432586	0,2133575697	0,08782982
FC	0,217021776	0,3373502212	0,04130948	1,00000000	-0,197585670	-0,18612313	-0,3804673703	-0,03846496
IMT_CCD	-0,006563877	-0,0868671282	0,08094106	-0,19758567	1,00000000	0,82341463	0,1568425622	0,07353749
IMT_CCI	-0,016591721	-0,0919414913	0,02432586	-0,18612313	0,823414635	1,00000000	0,1420845207	0,06284514
VOP	0,565281168	-0,0009048244	0,21335757	-0,38046737	0,156842562	0,14208452	1,00000000	0,68716076
PP	0,686190765	-0,1812963174	0,08782982	-0,03846499	0,073537491	0,06284514	0,687160767	1,00000000

Se obtuvieron los clusters con un porcentaje de explicación de la variabilidad del 75,87% (apéndice B). Sin embargo, al realizar boxplots para conocer y comparar la distribución de las variables se observó que las variables IMT_CCD y VOP eran muy similares en ambos clusters, presentando medianas muy cercanas en ambos grupos (Figura 7). Por lo tanto, se optó por retirar ambas variables (IMT_CCD y VOP) y rehacer el análisis de cluster nuevamente (Figura 8).

Figura 6: Distribución de las variables cardiovasculares dentro de los agrupamientos (clusters), en adolescentes de Uruguay, 2004-2016

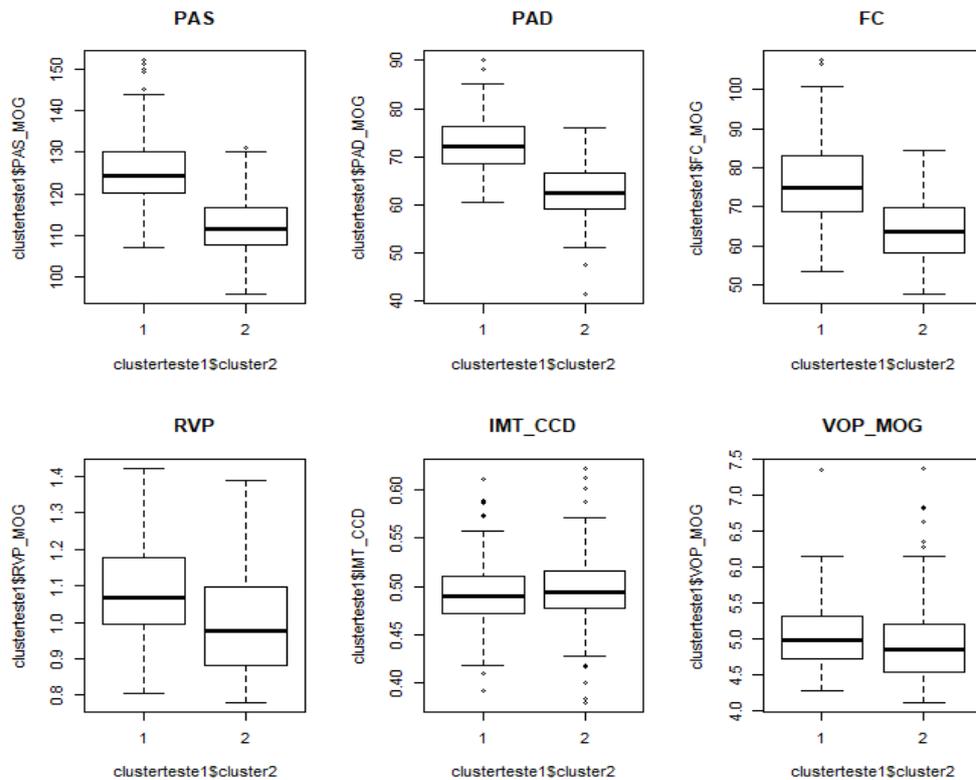
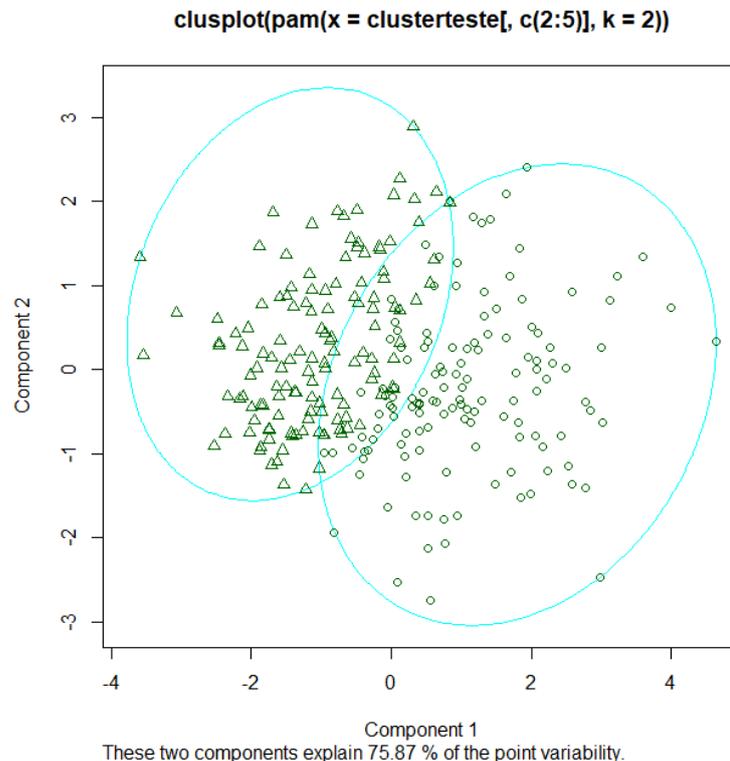


Figura 7: Agrupamiento de variables cardiovasculares, mediante función PAM



En este nuevo análisis se observó que a pesar de la retirada de las dos variables se mantiene el porcentaje de explicación del 75,87%.

El gráfico de la silueta muestra que persisten algunos individuos mal clasificados en el grupo 1, pero en menor forma que con el gráfico anterior (apéndice C). Sin embargo el ancho de la silueta fue de 0,32 en promedio entre ambos grupos, lo cual indica una adecuada coherencia en la agrupación de los individuos en los clusters.

Estos agrupamientos en los clusters se utilizaron como medida de desenlace de riesgo cardiovascular, siendo el grupo 1 el agrupamiento de individuos considerados como de “alto riesgo” con 138 individuos, y el grupo 2 considerado como de “bajo riesgo”, que contó con 134 individuos. Cabe destacar que las 4 variables con las que se definió el desenlace tienen una elevada correlación entre sí desde el punto de vista teórico y clínico, de modo que el desenlace construido cobra sentido.

En este caso, se volvieron a elaborar boxplots y se corroboró que las variables incluidas eran significativamente diferentes en ambos clusters (Figura 9). No se observó gran número de valores atípicos (excepto en la variable PAD). El grupo correspondiente al cluster 1 presenta medianas más elevadas de las mediciones en las cuatro variables y mayor asimetría en la distribución comparado con las variables del grupo 2. Este hecho puede también verificarse en la tabla 4, donde se presentan las medidas de resumen de estas variables en los dos grupos.

Figura 8: Distribución de las variables cardiovasculares dentro de los agrupamientos (clusters), en adolescentes de Uruguay, 2004-2016

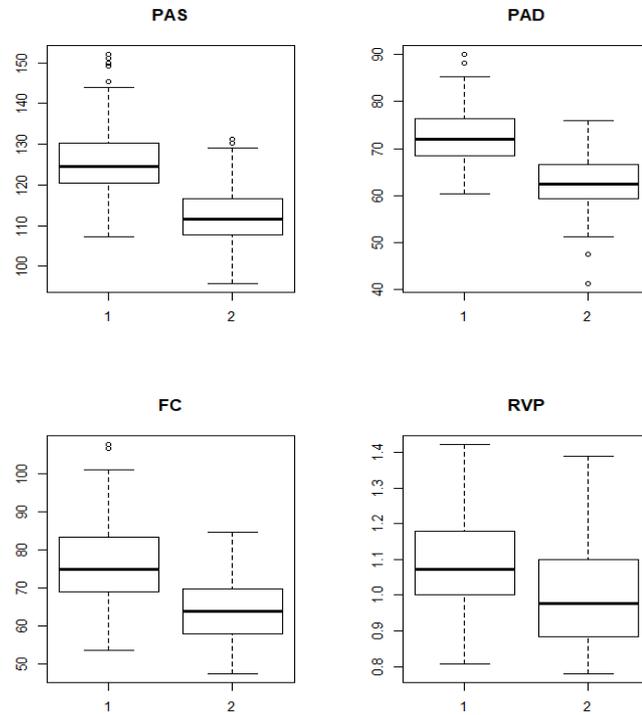


Tabla 4: Comparación de las medidas de resumen de las variables cardiovasculares a la interna de los clusters

	Grupo 1 (N=131)	Grupo 2 (N=130)
PAS (mediana)	124,3 (120,2 – 130,1)	111,8 (107,8 – 116,9)
PAD (media)	72,6 (6)	62,6 (5,6)
FC (mediana)	75 (68,8 – 83,2)	63,7 (58,0 – 69,7)
RVP (mediana)	1,1 (1,1 – 2,0)	1 (0,9 – 1,1)

5.2 DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS DE RIESGO

La tabla 5 muestra la distribución de las variables analizadas en los grupos de riesgo.

Tabla 5: Distribución de las características generales, vinculadas al nacimiento y factores de riesgo cardiovascular según los grupos de riesgo en adolescentes de Uruguay, 2004-2016

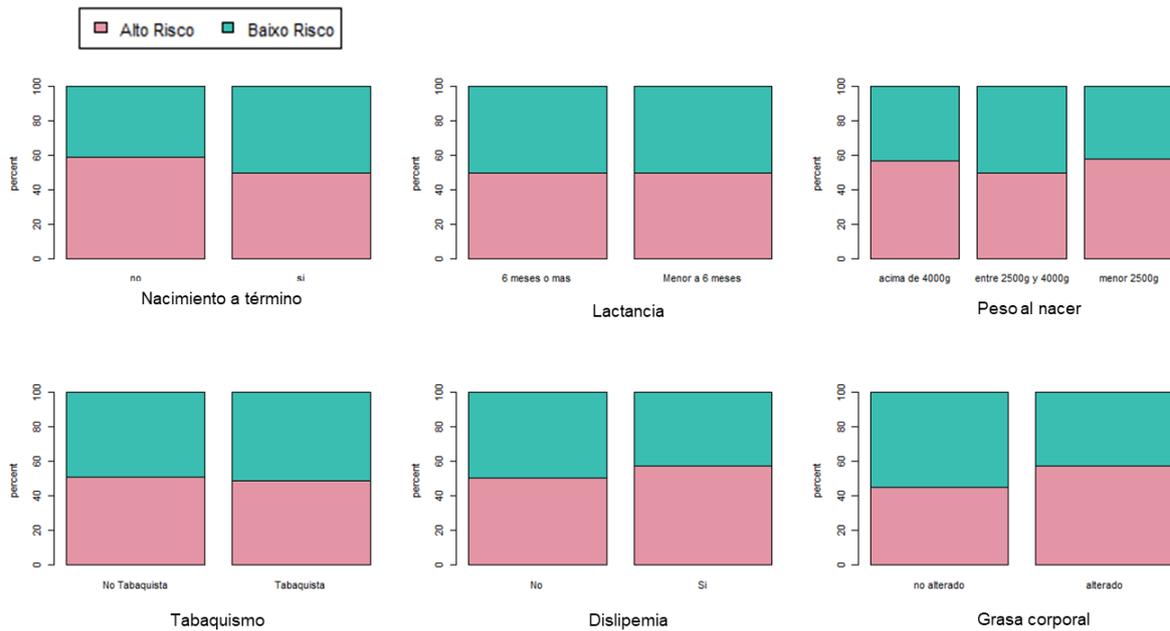
	ALTO RIESGO (N=138)	BAJO RIESGO (N=134)
Sexo		
Masculino	66 (47,8)	67 (50,0)
Femenino	72 (52,2)	67 (50,0)
Nacimiento a término	118 (85,5)	119 (88,9)
Término	20 (14,5)	15 (11,1)
Pretérmino		
Peso nacer		
Macrosomía	13 (9,7)	10 (7,8)
Normopeso	106 (79,1)	107 (83,6)
Bajo peso	15 (11,2)	11 (8,6)
Lactancia		
Menor de 6 meses	69 (53,5)	70 (53,4)
Mayor de 6 meses	60 (46,5)	61 (46,5)
Enfermedad congénita	125 (90,6)	123 (91,8)
No	13 (9,4)	11 (8,2)
Si		
Tabaquismo		
No	120 (87,6)	116 (86,6)
Si	17 (12,4)	18 (13,4)
Dislipemia		
No	129 (94,2)	128 (95,5)
Si	8 (5,8)	6 (4,5)
Sedentarismo		
No	62 (49,6)	71 (56,8)
Si	63 (50,4)	54 (43,2)
Z score ola 1		
Bajo peso	7 (7,1)	8 (7,7)
Eutrófico	70 (71,4)	73 (70,2)
SP/O	21 (21,4)	23 (22,1)
Z score ola 3		
Bajo peso	17 (18,3)	10 (11,2)
Eutrófico	55 (59,1)	56 (62,9)
SP/O	21 (22,6)	23 (25,8)

Z score ola 4		
Bajo peso	14 (12,1)	15 (12,3)
Eutrófico	82 (70,7)	88 (72,1)
SP/O	20 (17,2)	19 (15,6)
Obesidad según % de grasa corporal		
No	65 (50,4)	79 (62,7)
Si	64 (49,6)	47 (37,3)

SP/O: sobrepeso/obesidad

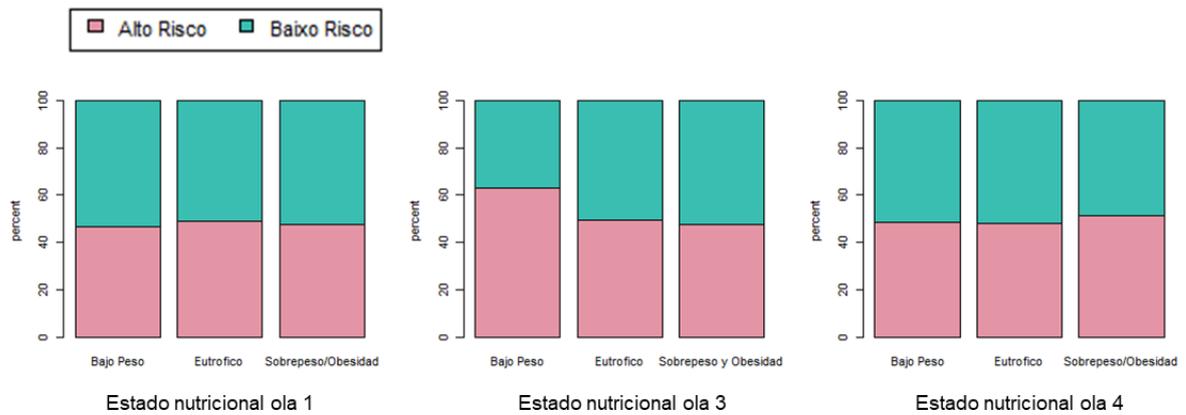
El sexo se distribuyó de manera similar en ambos grupos, contando el grupo 1 con mayor proporción de mujeres, mientras que la proporción de varones y mujeres fue igual en ambos casos en el grupo 2. En cuanto a la edad gestacional al nacimiento, los individuos de término se distribuyeron casi de forma similar en ambos grupos. El peso al nacer mostró una mayor proporción de las categorías de normopeso en ambos grupos, mientras que la proporción de nacidos macrosómicos y bajo peso es mayor en el grupo de alto riesgo. El antecedente de enfermedad congénita fue similar en ambos. La duración de la lactancia se distribuyó casi de forma homogénea, siendo predominante la categoría de duración menor que 6 meses en ambos grupos. Respecto al estado de fumador, se observó un comportamiento “paradojal”, debido a que fue mayor la proporción de fumadores en el grupo de menor riesgo (sin embargo con proporción apenas superior a la del grupo de riesgo), mientras que la mayor proporción de no fumadores se distribuyó en el grupo de riesgo. En cuanto a la presencia de dislipemia se halló mayor proporción de individuos no dislipémicos en ambos grupos. La mayor proporción de sedentarios se distribuyó en el grupo de riesgo, mientras que los no sedentarios se agruparon mayoritariamente en el grupo de bajo riesgo. Estos hallazgos muestran que la distribución de las variables en ambos grupos presentó elevada homogeneidad (Figura 10).

Figura 9: Distribución de las variables al nacimiento y factores de riesgo cardiovascular clásicos en los grupos de riesgo cardiovascular, en adolescentes de Uruguay, 2004-2016



En cuanto a las variables antropométricas recogidas en diferentes momentos del tiempo, la distribución es muy similar en ambos grupos de riesgo, como se observa en la figura 11. Los individuos con bajo peso se distribuyeron en mayor proporción en el grupo de bajo riesgo para el caso de los datos de las olas 1 y 4, mientras que lo opuesto sucedió con dicha categoría en la ola 3. En cuanto a los individuos eutróficos, que fueron la mayoría de los individuos en las tres olas, clasificaron con mayor proporción en el grupo de bajo riesgo en las olas 3 y 4. Los individuos con sobrepeso/obesidad, distribuyeron en mayor proporción en el grupo de bajo riesgo en el caso de las olas 1 y 3, mientras que en la ola 4 se observó mayor proporción en el grupo de alto riesgo. Finalmente, el porcentaje de grasa corporal alterado (en rangos de obesidad) se distribuyó mayormente en el grupo de riesgo (49,6%), mientras que quienes no presentaron alteración de este parámetro se encontraron en mayor medida en el grupo de bajo riesgo (62,7%).

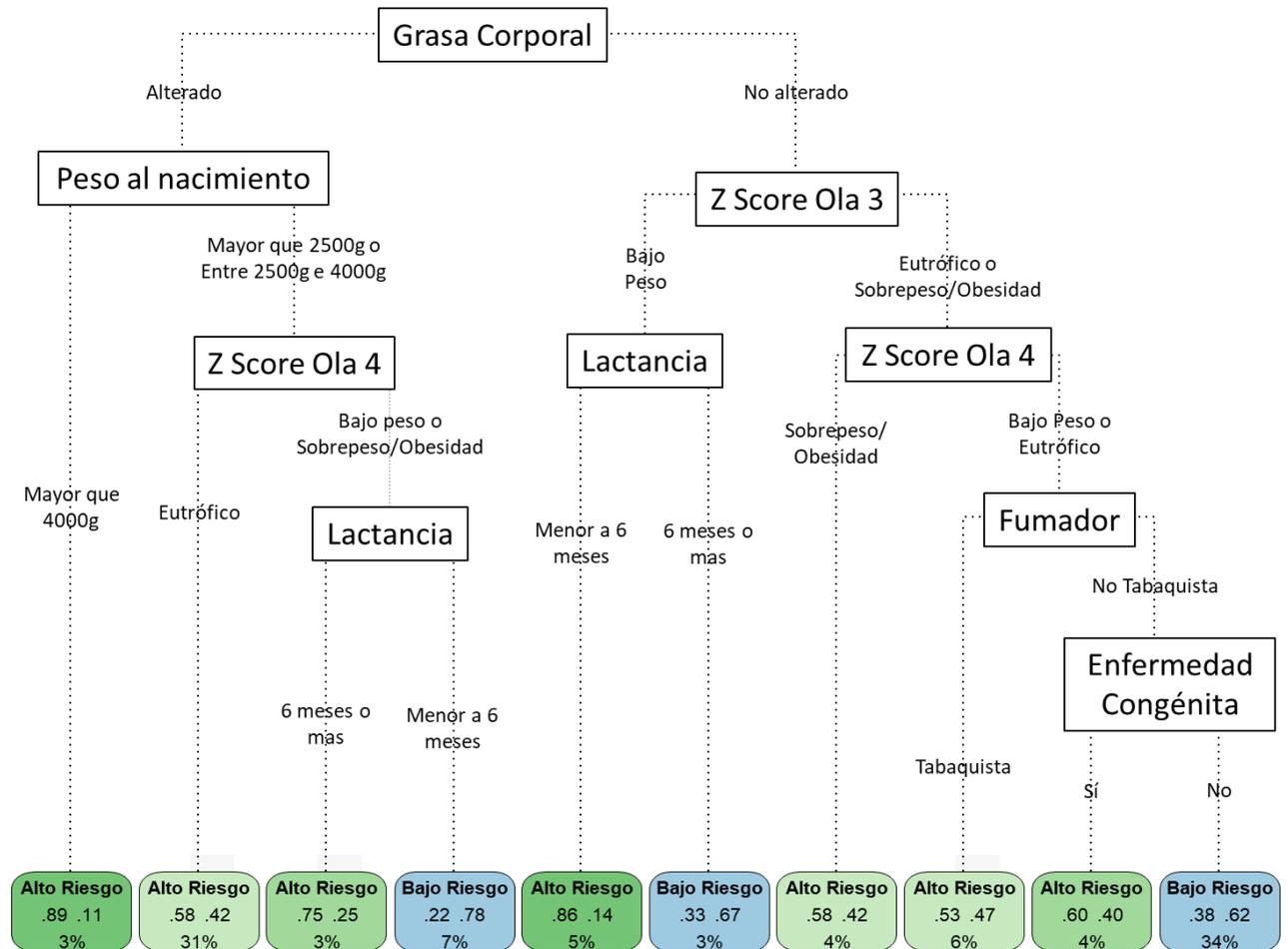
Figura 10: Distribución de las variables antropométricas en los grupos de riesgo cardiovascular, en adolescentes de Uruguay, 2004-2016



5.3 ÁRBOLES DE CLASIFICACIÓN

Se realizó un árbol completo, con las variables analizadas en los grupos de riesgo: sexo, enfermedad congénita, nacimiento a término, peso al nacer, tiempo de lactancia, tabaquismo, presencia de dislipemia, sedentarismo, grasa corporal, Z score de IMC en olas 1, 3 y 4 (ver Figura 12). El gráfico muestra en las sucesivas ramificaciones la división de las variables predictoras del desenlace observado, en forma de decisiones binarias. En cuanto al desenlace, las formas rectangulares en el “nivel final” del árbol, se muestra según color si los individuos clasificaron en el grupo de alto riesgo cardiovascular (rectángulo de color verde) o en el grupo de bajo riesgo (rectángulo azul). Los porcentajes observados corresponden a la prevalencia de la población estudiada que clasificó en el grupo correspondiente. Por otro lado, los valores decimales que se muestran corresponden a la proporción de individuos que clasifican en el grupo estudiado, mientras que el otro valor (proporción menor) ilustra a los individuos que clasificaron en el grupo contrario. Por ejemplo, observando en la figura 12, en cuanto al primer rectángulo de la izquierda se puede interpretar que entre los individuos cuya división sucesiva los clasificó en ese grupo un 89% corresponden al grupo de alto riesgo, mientras que 11% corresponderían al grupo de bajo riesgo (minoritario). El porcentaje total de la población estudiada clasificada en ese grupo corresponde al 3% del total.

Figura 11: Árbol de clasificación de variables generales, del estado nutricional y cardiovasculares, en adolescentes de Uruguay, 2004-2016. Riesgo cardiovascular como desenlace.



La variable grasa corporal fue identificada como principal predictor del desenlace analizado. Además de la grasa corporal, el peso al nacer, el estado nutricional en la tercera y la cuarta ola, el tiempo de lactancia, el tabaquismo y la presencia de enfermedad congénita se destacaron como importantes predictores de riesgo cardiovascular. Se observó elevada prevalencia de bajo riesgo en el grupo de adolescentes con grasa corporal no alterada, eutróficos o con sobrepeso/obesidad en la ola 3, bajo peso y eutróficos en la ola 3, no tabaquistas y sin antecedente de enfermedad congénita, quienes representan el 34% de la población y están representados en las ramas más hacia la derecha del gráfico. La prevalencia de bajo riesgo fue también elevada entre los adolescentes que presentaron grasa corporal no alterada, fueron bajo peso en la ola 3 y presentaron lactancia mayor a 6 meses, representando estos individuos el 3% de la población estudiada. La mayor prevalencia de bajo riesgo fue de 78% y correspondió al 7% de la población, correspondiendo a adolescentes con grasa corporal alterada (en niveles de

obesidad), normopeso y bajo peso al nacer, bajo peso y sobrepeso/obesidad en la ola 4 y tiempo de lactancia menor de 6 meses. El alto riesgo fue el más prevalente en el resto de los grupos, especialmente en el caso de los adolescentes con grasa corporal alterada y macrosomía, que representan el 3% y entre los cuales el 89% clasificó en el grupo de alto riesgo; en el grupo caracterizado por grasa corporal no alterada, bajo peso en la ola 3, y lactancia menor a 6 meses (89% de prevalencia en el grupo de alto riesgo); en el grupo con grasa corporal alterada, normopeso y bajo peso al nacer, bajo peso y sobrepeso/obesidad en la ola 4, y lactancia de 6 meses o más (75% de prevalencia en el grupo de alto riesgo); en el grupo con grasa corporal no alterada, entre quienes fueron bajo peso en la ola 3 y presentaron lactancia menor a 6 meses (86% grupo alto riesgo) y en menor medida en el grupo de adolescentes con grasa corporal no alterada, eutróficos o con sobrepeso/obesidad en la ola 3, bajo peso y eutróficos en la ola 3, no tabaquistas y con antecedente de enfermedad congénita (60% prevalencia en alto riesgo). En los otros grupos, a pesar de la mayor presencia de individuos en alto riesgo, las prevalencias fueron menores al 50% en dicho grupo.

6 DISCUSIÓN

La aplicación del modelo predictivo a través de los árboles de clasificación evidenció como predictores de riesgo cardiovascular variables conocidas en ese aspecto, como son el peso al nacer, el estado nutricional y el tabaquismo. La grasa corporal destacó como un predictor robusto, siendo incluso mejor predictor que los scores z de IMC. Este hallazgo es importante debido a que según los hallazgos de este trabajo, la medición de la composición corporal no sólo es un mejor parámetro para conocer el estado nutricional real que las medidas antropométricas utilizadas en la práctica clínica habitual, sino que también lo es para predecir riesgo cardiovascular.

La presencia de enfermedad congénita al nacimiento también demostró ser un predictor de riesgo. Sin embargo, por cómo se recogió el dato en la encuesta original, no se cuenta con una clasificación del tipo de enfermedad congénita. Hubiera sido importante para los fines de este trabajo saber si el tipo de enfermedad congénita se correspondía con alguna cardiopatía congénita, debido a que existe vasta evidencia sobre la existencia de un riesgo cardiovascular incrementado en individuos que nacieron con cardiopatías congénitas (HARRIS et al., 2018; JOKINEN, 2020; KUIJPERS et al., 2020; MENACHEM et al., 2020)

En la conformación del árbol, existen algunas inconsistencias teóricas en algunas de sus ramas. Esto puede ser explicado por el elevado número de datos faltantes en algunas variables (principalmente las vinculadas al estado nutricional) y a que la población de estudio es una población que aun no tiene daño cardiovascular establecido. Además se trata de un grupo relativamente pequeño. Por otro lado, la distribución de los adolescentes en los grupos de riesgo demostró ser homogénea. A pesar de esta dificultad, el algoritmo arrojó algunos “camino” robustos, que determinaron la clasificación en los grupos de alto o bajo riesgo cardiovascular con una prevalencia elevada.

Llama la atención la ausencia de sedentarismo y dislipemia en el árbol de predicción construido en este trabajo, ambos conocidos factores de riesgo cardiovascular, que no fueron incluidos como predictores de riesgo por el algoritmo. Esto puede deberse a características de cómo se recogió la variable, ya que por ejemplo, en el caso de las dislipemias los estudios en los que ha demostrado predecir riesgo cardiovascular son en base a la concentración plasmática de las distintas fracciones de colesterol, dato con el que no se contó en esta investigación. Para el caso del sedentarismo existe una alta heterogeneidad de definiciones y en el caso de este trabajo la forma en que se recogió la variable pueda explicar, al menos en parte, la no inclusión de esta variable en el modelo.

Como se mencionó, se observó homogeneidad de características demográficas en los grupos de riesgo, lo que se refleja en la conformación de los árboles. Es de destacar la importancia de la grasa corporal como predictor de riesgo cardiovascular y otros hallazgos en línea con lo establecido en la literatura, como por ejemplo el valor predictivo del BPN o la macrosomía y la presencia de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo también se observan algunos hallazgos que a priori no tienen sentido desde el punto de vista teórico y que pueden reflejar las especificidades de la población estudiada. Por ejemplo, al analizar que el grupo de adolescentes que presentaron grasa corporal alterada, normopeso y bajo peso al nacer, bajo peso y sobrepeso/obesidad en la ola 4 y tiempo de lactancia menor de 6 meses, se esperaría que clasificaran en el grupo de alto riesgo y no en el de bajo riesgo, como clasificaron. Sin embargo al analizar únicamente a quienes presentaron esas características, se corrobora que fueron este grupo está conformado por 15 individuos que presentaron sobrepeso/obesidad en la ola 4, normopeso al nacimiento, lactancia menor de 6 meses y grasa corporal alterada. Incluso, no hay individuos que cumplan los criterios de grasa corporal alterada, lactancia menor a 6 meses, bajo peso en la ola 4 y normopeso y bajo peso al nacimiento. En este contexto, es posible que puedan estar actuando otras características antropométricas, sociales, económicas, demográficas y hábitos no medidos en este trabajo que afectan el riesgo cardiovascular, lo cual es una debilidad del presente trabajo.

La prevalencia de obesidad en la población fue similar a la reportada por estudios nacionales en las 3 olas, si bien se observó una disminución de la prevalencia de la obesidad en la cuarta ola, lo cual no se verifica con los hallazgos en la literatura, ya que característicamente a mayor edad mayor aumento de prevalencia de sobrepeso y obesidad (MSP, 2018). Sin embargo, esto puede deberse al tamaño y características de la población que se utilizó en este estudio. Por otro lado, en la adolescencia temprana se experimenta un aumento en la estatura, que suele disminuir los valores de IMC, eso podría explicar al menos en parte este hallazgo.

Respecto a la grasa corporal, se evidenció que más de la mitad de los individuos presentaban cantidades de grasa corporal en niveles de obesidad. Sin embargo, es de destacar que los valores de grasa corporal a partir de los cuales definir obesidad no están estandarizados en población pediátrica y adolescente, por lo que este hallazgo puede deberse a que la clasificación que se utilizó para definir dicha condición es demasiado “estricta”, conduciendo a una sobreestimación de los niveles de obesidad en la población de estudio.

En cuanto a otros factores de riesgo cardiovascular “clásicos”, reportados por los individuos, es de destacar que la prevalencia fue nula en el caso de diabetes mellitus e

hipertensión, no encontrando individuos que reportaran dichas condiciones. La prevalencia de diabetes mellitus 2 es difícil de determinar en poblaciones adolescentes, debido a que es una enfermedad de larga latencia por lo que transcurren períodos de años hasta que se manifiesta. En cuanto a la hipertensión arterial, estudios internacionales describen que su prevalencia se encuentra entre 3% y 7% (DIAZ, 2016).

La prevalencia de dislipemia referida fue baja. No existen en nuestro país estudios que midan la prevalencia de dislipemia en población infantil y adolescente, de forma que no es posible cotejar este hallazgo con estudios locales. En cuanto al tabaquismo, la prevalencia hallada en este estudio es similar (12,9%) a la reportada por la Encuesta Mundial de Tabaquismo en Adultos (GATS), cuya última edición realizada en nuestro país en 2017 evidenció una prevalencia de 14,5% en población de 15 a 24 años (OPS, 2017). Sin embargo, en este estudio se encontró mayor prevalencia de tabaquismo en mujeres, lo cual no se verifica en la encuesta mencionada. La prevalencia de sedentarismo reportada fue elevada, casi el doble de la hallada en encuestas nacionales (GRUNBAUM, 2012). Este hallazgo puede deberse a la utilización de distintos criterios para la definición de sedentarismo en este trabajo y en la mencionada encuesta.

Cabe destacar que la edad gestacional se indagó en meses (seguramente para facilitar la extracción del dato y disminuir un posible sesgo de memoria) lo cual ofrece una dificultad, dado que en el ámbito sanitario las clasificaciones en base a edad gestacional al nacimiento se expresan en semanas. Esta característica del dato también dificulta la clasificación de los individuos en cuanto a si fueron pequeños, adecuados o grandes para su edad gestacional, dato de importancia que, como se mencionó en el apartado teórico se ha visto posee asociación con algunos resultados cardiovasculares adversos en la adultez.

Como ya fuera comentado, no existen parámetros estandarizados para medir el daño vascular preclínico en poblaciones pediátricas y adolescentes. Debido a ello es que el análisis exploratorio de los datos se presenta como una alternativa interesante para comprender que relaciones subyacen entre los datos analizados. En este entendido, las técnicas de análisis multivariado permiten, en estudios exploratorios, conocer la asociación entre variables y entre individuos. Algunos autores describen la importancia de utilizar métodos de análisis multivariado para comprender las relaciones entre la intrincada red de factores que se ponen en juego para determinar alteraciones cardiovasculares (GOODMAN ELIZABETH et al., 2005). En este sentido, para clasificar a los individuos en términos de la alteración de las variables cardiovasculares, se decidió realizar el análisis de las variables distribuidas en percentiles. Al estar estudiando los fenómenos en términos de su distribución en la población de estudio,

necesariamente se obtuvo una proporción de individuos con alteraciones en todas las variables cardiovasculares. Sin embargo, en líneas generales, se observó baja prevalencia de individuos con alteraciones cardiovasculares, con prevalencias más altas de alteraciones en los valores de PAS y PP (7,7%). El hecho de que estas variables hayan resultado alteradas en mayor prevalencia en esta población, se halla en concordancia con estudios locales realizados en niños y adolescentes, cuyos resultados arrojan con mayor frecuencia alteraciones en las variables PAS y PAD (CURCIO et al., 2015a). Esto puede deberse a que los parámetros vinculados a la presión arterial son los más estudiados. En cuanto al resto de variables cardiovasculares, un estudio local mostró prevalencias de elevación de VOP en torno a 11% y de aumento del espesor carotídeo en un 25% (CURCIO et al., 2015a), mayores a los hallados en el presente trabajo. Es interesante señalar que ese estudio también utilizó como punto de corte para definir alteración valores mayores o iguales al percentil 95% de la distribución. Sin embargo, los autores discuten en el trabajo que esta elevada prevalencia puede deberse a una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en los niños y adolescentes estudiados (ya que fueron derivados para valoración arterial no invasiva debido a la presencia de factores de riesgo cardiovascular), lo cual no se asemeja particularmente a este trabajo, en donde dichas prevalencias fueron bajas.

En este trabajo mediante el análisis de conglomerados, se encontraron marcadas diferencias entre los agrupamientos en los clusters de las variables PAS, PAD, FC y RVP, cuyos valores se encontraron aumentados mayoritariamente en uno de los dos grupos (que a raíz de este hallazgo se definió como grupo de riesgo). Es interesante señalar que sin bien las variables provenientes de la valoración arterial que fueron incluidas en este trabajo son medidas muy específicas, la conformación de los clusters incluyó variables que son fáciles de obtener en la práctica clínica, como es el caso de la PAS, PAD y FC, cuya medición forman parte de los controles de salud de niños y adolescentes.

De la distribución de los individuos en los grupos de riesgo cardiovascular, se verifica que en algunos casos la distribución no sigue preceptos teóricos, mostrando un comportamiento incluso opuesto al esperado. Esto puede deberse a que la población que se analiza tiene características muy particulares, debido a que se cuenta con un número bajo de individuos, se trata de individuos jóvenes, con un rango de edad estrecho, lo que puede determinar que muchas de las variables se distribuyan casi con la misma frecuencia en ambos grupos, dando como resultado grupos casi homogéneos. A su vez, pueden estar actuando otras variables de índole demográfica, socioeconómica, antropométrica, etc, que no han sido evaluadas en este trabajo.

Debido a algunas características del diseño muestral del estudio del cual provienen los datos, este trabajo no tuvo como objetivo establecer relaciones de tipo causal ni de asociación

estadística. Sin embargo, existen algunas publicaciones que establecen dichas asociaciones entre sobrepeso y obesidad y la alteración de parámetros cardiovasculares recogidos mediante valoración arterial no invasiva. Un estudio realizado en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (hospital pediátrico referencia a nivel nacional), mostró que respecto de los niños con normopeso los niños con obesidad presentaron mayores valores de PAS y PP periférica y central (GARCÍA et al., 2015). Si bien esta relación no se comprobó en este trabajo, si se observó mayor prevalencia de alteraciones de ambas variables en la población estudiada. Una revisión de la literatura publicada en la revista de la Sociedad Europea de Cardiología (AYER et al., 2015) mostró que existe un aumento de la rigidez arterial y disminución de la dilatación mediada por flujo arterial en niños obesos comparados con niños normopeso. En niños y adultos jóvenes de 10 a 24 años se encontró en individuos con sobrepeso y obesidad mayores valores de FC, mayor flujo sanguíneo de hiperemia reactiva en reposo, y mayor diámetro de la arteria braquial, lo que sugiere un estado de hiperemia adaptativa en respuesta a la adiposidad prepuberal. En cuanto a la VOP se observaron valores elevados en adolescentes con sobrepeso y obesidad. Estos dos últimos puntos sugieren que existiría una especie de adaptación vascular a la obesidad, que empeoraría al mantenerse la obesidad en el tiempo.

Las principales limitaciones de este trabajo radican en que se trabaja sobre un fenómeno cuyos puntos de corte no están establecidos para la población estudiada, lo cual puede introducir errores de clasificación. Asimismo, no fue posible realizar las correcciones necesarias del diseño muestral, por lo que no fue posible realizar inferencia estadística. Por otro lado, la no inclusión de variables de índole socioeconómica representa una limitante, debido a la importancia de estas variables en el estudio de temas vinculados a estilos de vida o hábitos, como lo son gran parte de las variables analizadas en este trabajo. Además, algunas formas en las que se recogieron las variables en la encuesta dificultan su clasificación o procesamiento, como por ejemplo la edad gestacional que se recogió en meses, la presencia de enfermedad congénita al nacimiento para lo cual no está explicitado el tipo de enfermedad congénita y el sedentarismo cuya definición operativa no es clara.

No obstante, este trabajo aporta a un área de conocimiento poco explorada en nuestro país y a nivel mundial, como lo es el daño vascular en etapas preclínicas y en población joven. Por un lado, el hecho de describir los resultados de los parámetros de medición arterial no invasiva en adolescentes, es un aporte en sí mismo, debido a que se cuenta en nuestro país con escasos estudios al respecto, todos con un bajo número de observaciones, de modo que este trabajo amplía la información en ese sentido.

7 CONCLUSIONES

Los principales predictores de riesgo cardiovasculares este estudio correspondieron a características de fácil obtención en la práctica clínica diaria. Sin embargo, el uso de técnicas de diagnóstico arterial no invasivo puede contribuir al diagnóstico subclínico de ECV. Es importante poder hacer un seguimiento de estas mediciones para construir un modelo más preciso y ver la progresión de las mismas en función del resto de características cardiovasculares. Los hallazgos pueden contribuir a plantear como posibilidad la inclusión de valoraciones no habituales en los controles de salud de adolescentes (e incluso de niñas y niños) como la valoración arterial no invasiva, así como formas alternativas de valoración del estado nutricional, debido a que si bien la prevalencia de alteraciones cardiovasculares fue pequeña, un porcentaje de adolescentes mostró alteraciones. En este sentido, la comprensión de las relaciones que subyacen entre las categorías de daño cardiovascular puede dar pista sobre la existencia de distintos patrones de alteraciones que pueden conducir a un daño cardiovascular, sobre los que eventualmente se pueda actuar, para enlentecer o frenar la progresión hacia la ECV.

Este trabajo utilizó datos de un estudio con varios años de seguimiento a un importante número de familias y jóvenes. Sin embargo para los objetivos que aquí se plantearon se contó con un número relativamente pequeño de observaciones, debido a que no en todos los adolescentes que conformaban la cuarta ola de seguimiento se realizó medición arterial no invasiva. Por otro lado, debido a que los datos proceden de una muestra compleja, para la cual no fue posible realizar la corrección del diseño muestral, los hallazgos encontrados en esta investigación no pueden generalizarse, debido a que no es posible aplicar técnicas de inferencia estadística. A pesar de esto, la información generada en este trabajo, proveniente del análisis exploratorio de los datos reviste importancia, debido a que ilustra relaciones entre variables cardiovasculares, permitiendo establecer posibles patrones de agrupamiento de individuos, y entender a través de un modelo predictivo de aprendizaje automático, cual o cuales es son los caminos y las condiciones que estando presentes pueden determinar daño cardiovascular. Además las variables incluidas son simples y generalmente fáciles de obtener.

Es necesario generar datos adicionales para poder ampliar el conocimiento en esta área. Por un lado, se necesitan más estudios descriptivos que recopilen datos para una eventual estandarización de las mediciones por edad y sexo, de forma de poder establecer puntos de corte poblacionales. En este sentido, son necesarios estudios observacionales que incluyan un mayor

número de variables, sobre todo de índole socioeconómica, para superar algunas de las limitaciones de este trabajo. Por otro lado, sería interesante poder contar con estudios longitudinales que permitan conocer como los parámetros arteriales se comportan a lo largo del tiempo, sobre todo en la transición a la vida adulta, y corroborar los hallazgos en función de la presencia de factores de riesgo cardiovascular, realizando una comparación con grupos de control libres de estos factores. Finalmente, a futuro podría ser interesante la realización de estudios de intervención para demostrar la mejoría en la estructura y función cardiovascular una vez tratados los factores de riesgo cardiovascular.

REFERENCIAS

- ÁLVAREZ, R. et al. **Segunda encuesta nacional de factores de riesgo de enfermedades n transmisibles**, 2013.
- ALVERO-CRUZ, J. R. et al. La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la composición corporal, normas prácticas de utilización. **Revista Andaluza de Medicina del Deporte**, v. 4, n. 4, p. 167–174, 1 out. 2011.
- ANTONISAMY, B. et al. Weight Gain and Height Growth during Infancy, Childhood, and Adolescence as Predictors of Adult Cardiovascular Risk. **The Journal of pediatrics**, v. 180, p. 53- 61.e3, jan. 2017.
- ARIM, R. et al. **El estado nutricional de los niños/as y las políticas alimentarias**. Disponível em: <<http://www.iecon.ccee.edu.uy/el-estado-nutricional-de-los-ninos-as-y-las-politicas-alimentarias/publicacion/188/es/>>. Acesso em: 29 maio. 2021.
- ARROYO, ÁLVARO et al. **Observatorio de los Derechos de la Infancia y la Adolescencia en Uruguay 2012**, 2012.
- AYER, J. et al. Lifetime risk: childhood obesity and cardiovascular risk. **European heart journal**, v. 36, n. 22, p. 1371–1376, 7 jun. 2015.
- BAKER, J. L.; OLSEN, L. W.; SØRENSEN, T. I. A. Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 23, p. 2329–2337, 6 dez. 2007.
- BANEGAS, J. R.; TOWNSEND, R. R. Rigidez arterial y valores de referencia. **Revista Española de Cardiología**, v. 73, n. 1, p. 11–13, 1 jan. 2020.
- BANERJEE MOUSUMI et al. Tree-Based Analysis. **Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes**, v. 12, n. 5, p. e004879, 1 maio 2019.
- BARKER, D. J. The fetal and infant origins of adult disease. **BMJ : British Medical Journal**, v. 301, n. 6761, p. 1111, 17 nov. 1990.
- BARTHELMES, J. et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease and Flammer syndrome—similarities and differences. **The EPMA Journal**, v. 8, n. 2, p. 99–109, 6 jun. 2017.
- BASSO, J.; LUSTEMBERG, C. **Objetivos Nacionales Sanitarios 2020** Ministerio de Salud Pública, , 2015.
- BAZZANO, LYDIA et al. **Bogalusa Heart Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00005129>>. Acesso em: 2 mar. 2021.
- BERENSON, G. S.; BOGALUSA HEART STUDY INVESTIGATORS. Bogalusa Heart Study: a long-term community study of a rural biracial (Black/White) population. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 322, n. 5, p. 293–300, nov. 2001.

BERMUDEZ, P. Recién nacido grande para la edad gestacional. In: **Neonatología. Temas prácticos**. [s.l.] Vesalius, 2016.

BIA, D. et al. Estudio integral no invasivo de la estructura y función arterial: Discusión de aspectos teóricos y prácticos del abordaje implementado en CUiiDARTE (Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial). **Revista Uruguaya de Cardiología**, v. 25, n. 2, p. 105–138, set. 2010.

BIA, D.; ZÓCALO, Y. Función endotelial y reactividad macro y microvascular: evaluación no invasiva en la práctica clínica Importancia clínica y análisis de las bases metodológicas de los equipos disponibles para su evaluación. **Revista Uruguaya de Cardiología**, v. 29, n. 3, p. 351–368, dez. 2014.

BOSCAINI, C.; PELLANDA, L. C. Birth weight, current anthropometric markers, and high sensitivity C-reactive protein in Brazilian school children. **Journal of Obesity**, v. 2015, p. 846376, 2015.

BOVE, M. I. et al. Sobrepeso, obesidad y niveles de presión arterial en niños de nivel 5 de jardines de infantes públicos de Montevideo: **Revista Médica del Uruguay**, v. 36, n. 3, p. 254–266, 31 jul. 2020.

BREIMAN et al. **Classification and regression trees** Taylor & Francis, , 1984.

BUFFARINI, R. et al. Growth across life course and cardiovascular risk markers in 18-year-old adolescents: the 1993 Pelotas birth cohort. **BMJ open**, v. 8, n. 1, p. e019164, 23 jan. 2018.

CARRILLO FERNANDEZ C, LOPEZ-VILLALTA LOZANO, M. Obesidad. In: **Tratado de Medicina de Familia y Comunitaria**. 2da. ed. España: Médica Panamericana, 2012. v. Ip. 1043–1059.

CHACRA, A. P. M.; CHACRA, A. P. M. The Importance of Identifying Risk Factors in Childhood and Adolescence. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, n. 2, p. 152–153, fev. 2019.

COMISIÓN HONORARIA PARA LA SALUD CARDIOVASCULAR. **Enfermedades cardiovasculares Semana del Corazón 2020**, 2020. Disponible em: <<https://www.semanadelcorazon.com.uy/2020/enfermedades-cardiovasculares/>>. Acceso em: 1 mar. 2021

CURCIO, S. et al. Prevalencia de alteraciones estructurales y funcionales arteriales en niños y adolescentes uruguayos asintomáticos: Detección precoz niño-específico de daño aterosclerótico y riesgo cardiovascular relativo. **Revista Uruguaya de Cardiología**, v. 30, n. 1, p. 48–57, abr. 2015a.

CURCIO, S. et al. Prevalence of structural and functional arterial abnormalities in asymptomatic Uruguayan children and adolescents: Child-specific early detection of atherosclerotic cardiovascular damage and relative risk. **Revista Uruguaya de Cardiología**, v. 30, n. 1, p. 48–57, abr. 2015b.

DA SILVA, P. Recién nacidos pequeños para la edad gestacional. In: **Neonatología. Temas prácticos**. 1a. ed. Montevideo: Vesalius, 2016. p. 86–96.

DE GONZALO-CALVO, D. et al. Improved cardiovascular risk prediction in patients with end-stage renal disease on hemodialysis using machine learning modeling and circulating microribonucleic acids. **Theranostics**, v. 10, n. 19, p. 8665–8676, 2020.

DE JESUS, JANET. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. **Pediatrics**, v. 128, n. Suppl 5, p. S213–S256, dez. 2011.

DE LA FUENTE FERNÁNDEZ, S. **Análisis de correspondencias simples y múltiples** Universidad Autónoma de Madrid, , 2011.

DE LUCIA ROLFE, E. et al. Associations of stunting in early childhood with cardiometabolic risk factors in adulthood. **PloS One**, v. 13, n. 4, p. e0192196, 2018.

DIAZ, A. Prevalencia de hipertensión arterial en adolescentes del preuniversitario “Salvador Allende”. 2016.

DIMOPOULOS, A. C. et al. Machine learning methodologies versus cardiovascular risk scores, in predicting disease risk. **BMC Medical Research Methodology**, v. 18, n. 1, p. 179, 29 dez. 2018.

DOYON ANKE et al. Carotid Artery Intima-Media Thickness and Distensibility in Children and Adolescents. **Hypertension**, v. 62, n. 3, p. 550–556, 1 set. 2013.

ECHEVERRI, D. ¿Somos conscientes de una nueva nomenclatura de aterosclerosis? **Revista Colombiana de Cardiología**, v. 24, n. 4, p. 323–326, 1 jul. 2017.

ENOS, W. F.; HOLMES, R. H.; BEYER, J. CORONARY DISEASE AMONG UNITED STATES SOLDIERS KILLED IN ACTION IN KOREA: PRELIMINARY REPORT. **Journal of the American Medical Association**, v. 152, n. 12, p. 1090–1093, 18 jul. 1953.

ESTRAGÓ, V. et al. Sobrepeso, obesidad e hipertensión arterial en niños, una aproximación al problema. **Archivos de Pediatría del Uruguay**, v. 89, n. 5, p. 301–310, out. 2018.

FCEA. **Información del ELBU**. Disponible em: <<http://fcea.edu.uy/estudio-del-bienestar-multidimensional-en-uruguay/108-departamentos/departamento-de-economia/proyectosiecon/estudio-longitudinal-de-bienestar-en-uruguay/2525-informacion-del-elbu.html>>. Acesso em: 8 out. 2019.

FERNANDEZ CISNAL, A. **Enseñando a la máquina a predecir la aterosclerosis**. Disponible em: <<https://secardiologia.es/blog/11837-ensenando-a-la-maquina-a-predecir-la-aterosclerosis>>. Acesso em: 1 mar. 2021.

FERNÁNDEZ GONZÁLEZ, E. M.; FIGUEROA OLIVA, D. A. Tabaquismo y su relación con las enfermedades cardiovasculares. **Revista Habanera de Ciencias Médicas**, v. 17, n. 2, p. 225–235, abr. 2018.

FESCINA, R. et al. **Guías para el continuo de atención de la mujer y el recién nacido focalizadas en APS**. 3a. ed. [s.l: s.n.].

FLORES, R. DE LA P. O. et al. **Calculadoras de riesgo cardiovascular como estrategia preventiva de eventos isquémicos en la población de Latinoamérica** Revista Alerta, 2020.

Disponível em: <<https://alerta.salud.gob.sv/calculadoras-de-riesgo-cardiovascular-como-estrategia-preventiva-de-eventos-isquemicos-en-la-poblacion-de-latinoamerica/>>. Acesso em: 3 abr. 2021

FUCHS, S. C. et al. Clustering of risk factors for cardiovascular disease among women in Southern Brazil: a population-based study. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, p. s285–s293, 2008.

GAMBETTA ARBURÚA 1, J. C. et al. Factores de riesgo cardiovascular en una población pediátrica. **Archivos de Pediatría del Uruguay**, v. 77, n. 2, p. 125–133, jun. 2006.

GAMBETTA, J. C. et al. Dislipemias en la edad pediátrica. Importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. **Revista Uruguaya de Cardiología**, v. 34, n. 3, p. 208–238, dez. 2019.

GARCÍA, V. et al. Obesity in children and adolescents associates early changes in structure and arterial function. **Revista Uruguaya de Cardiología**, v. 30, n. 2, p. 139–147, ago. 2015.

GOODMAN ELIZABETH et al. Factor Analysis of Clustered Cardiovascular Risks in Adolescence. **Circulation**, v. 111, n. 15, p. 1970–1977, 19 abr. 2005.

GRUNBAUM, S. **II Encuesta Mundial de Salud Adolescente**. Disponível em: <<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/ii-encuesta-mundial-salud-adolescente>>. Acesso em: 20 fev. 2021.

GUNNELL, D. J. et al. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, n. 6, p. 1111–1118, 1 jun. 1998.

GUO, Q. et al. Cluster analysis: a new approach for identification of underlying risk factors for coronary artery disease in essential hypertensive patients. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 43965, 7 mar. 2017.

HARRIS, K. C. et al. Modifiable cardiovascular risk factors in adolescents and adults with congenital heart disease. **Congenital Heart Disease**, v. 13, n. 4, p. 563–570, 2018.

HBSC. **Estudio HBSC (Health Behaviour in School-aged Children)**. Disponível em: </informes>. Acesso em: 3 mar. 2021.

HORTA, B.; CESAR, V. **Long-term effects of breastfeeding: a systematic review**. [s.l.] World Health Organization, 2013.

HUA, Y. et al. Relation of Birth Weight to Heart Rate in Childhood, Adolescence, and Adulthood (from the Bogalusa Heart Study). **The American journal of cardiology**, v. 118, n. 6, p. 828–832, 15 set. 2016.

HUDGINS, L. C. et al. Non-invasive assessment of endothelial function in children with obesity and lipid disorders. **Cardiology in the Young**, v. 26, n. 3, p. 532–538, mar. 2016.

HUI, L. L. et al. Association of infant growth and pubertal adiposity: implications for future cardiovascular health and immunological benefits. **Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi**, v. 21 Suppl 6, p. 23–28, dez. 2015.

Informe de la comisión para acabar con la obesidad infantil. Organización Mundial de la Salud, , 2016.

JOKINEN, E. Coronary artery disease in patients with congenital heart defects. **Journal of Internal Medicine**, v. 288, n. 4, p. 383–389, 2020.

KASSAMBARA, A. **Practical Guide To Cluster Analysis in R.** [s.l.] STHDA, 2017.

KAVEY, R.-E. W. Combined Dyslipidemia in Children and Adolescents. In: FEINGOLD, K. R. et al. (Eds.). . **Endotext.** South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2020.

KUCIENE, R.; DULSKIENE, V.; MEDZIONIENE, J. Associations between high birth weight, being large for gestational age, and high blood pressure among adolescents: a cross-sectional study. **European Journal of Nutrition**, v. 57, n. 1, p. 373–381, fev. 2018.

KUIJPERS, J. M. et al. Risk of coronary artery disease in adults with congenital heart disease: A comparison with the general population. **International Journal of Cardiology**, v. 304, p. 39–42, 1 abr. 2020.

LAHOZ, C.; MOSTAZA, J. M. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. **Revista Española de Cardiología**, v. 60, n. 2, p. 184–195, 1 fev. 2007.

LAURENT, S. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. **European Heart Journal**, v. 27, n. 21, p. 2588–2605, nov. 2006.

LLOYD-JONES, D. M. et al. Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 24, p. 3153–3167, jun. 2019.

LOBO, L. L. et al. Small-for-gestational-age versus appropriate-for-gestational-age: Comparison of cord blood lipid profile & insulin levels in term newborns (SAGA-ACT study). **The Indian Journal of Medical Research**, v. 144, n. 2, p. 194–199, ago. 2016.

LOH, W. Classification and regression trees. **WIREs Data Mining and Knowledge Discovery**, v. 1, n. 1, p. 14–23, jan. 2011.

MARQUES-VIDAL, P. et al. Body fat levels in children and adolescents: Effects on the prevalence of obesity. **e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism**, v. 3, n. 6, p. e321–e327, 1 dez. 2008.

MARTÍNEZ, R. E. B. et al. Árboles de decisión como herramienta en el diagnóstico médico. p. 6, 2009.

MARUHASHI TATSUYA et al. Diagnostic Criteria of Flow- Mediated Vasodilation for Normal Endothelial Function and Nitroglycerin- Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 2, p. e013915, 21 jan. 2020.

MATTACE-RASO, F. et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “establishing normal and reference values”. **European Heart Journal**, v. 31, n. 19, p. 2338–2350, out. 2010.

- MENACHEM, J. N. et al. Advanced Heart Failure in Adults With Congenital Heart Disease. **JACC: Heart Failure**, v. 8, n. 2, p. 87–99, 1 fev. 2020.
- MINTJENS, S. et al. Cardiorespiratory Fitness in Childhood and Adolescence Affects Future Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review of Longitudinal Studies. **Sports Medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 48, n. 11, p. 2577–2605, nov. 2018.
- MOLINA GIRALDO, S. et al. Orígenes fetales de la patología del adulto: la restricción del crecimiento intrauterino como factor de riesgo. **Revista chilena de obstetricia y ginecología**, v. 79, n. 6, p. 546–553, 2014.
- MSP. **Carné de Salud Adolescente**, 2017. Disponível em: <<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/carne-de-salud-adolescente>>. Acesso em: 3 mar. 2021
- MSP. **OSN 2020**. Disponível em: <<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/publicaciones-objetivos-sanitarios-nacionales-2020>>. Acesso em: 8 out. 2019.
- MSP. **Mortalidad enfermedades no transmisibles en Uruguay**. Disponível em: <<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/mortalidad-enfermedades-transmisibles-uruguay-diciembre-2019>>. Acesso em: 1 mar. 2021.
- MUST, A.; PHILLIPS, S. M.; NAUMOVA, E. N. Occurrence and timing of childhood overweight and mortality: findings from the Third Harvard Growth Study. **The Journal of Pediatrics**, v. 160, n. 5, p. 743–750, maio 2012.
- MZAYEK, F. et al. Birth weight was longitudinally associated with cardiometabolic risk markers in mid-adulthood. **Annals of Epidemiology**, v. 26, n. 9, p. 643–647, 2016.
- NIGHTINGALE, C. M. et al. Birthweight and risk markers for type 2 diabetes and cardiovascular disease in childhood: the Child Heart and Health Study in England (CHASE). **Diabetologia**, v. 58, n. 3, p. 474–484, mar. 2015.
- NOBRE, L. N.; LESSA, A. DO C. Influence of breastfeeding in the first months of life on blood pressure levels of preschool children. **Jornal De Pediatria**, v. 92, n. 6, p. 588–594, dez. 2016.
- NÚÑEZ, S.; MARTÍNEZ, N.; GARIBOTTO, G. **Primeros resultados de la Encuesta de Nutrición, Desarrollo Infantil y Salud cohorte 2018**, 2019.
- OHLSSON, C. et al. BMI increase through puberty and adolescence is associated with risk of adult stroke. **Neurology**, v. 89, n. 4, p. 363–369, 25 jul. 2017.
- OMS. **OMS | Informe de la Comisión para acabar con la obesidad infantil**. Disponível em: <<http://www.who.int/end-childhood-obesity/publications/echo-report/es/>>. Acesso em: 2 mar. 2021.
- OMS. **10 datos sobre la obesidad**. Disponível em: <<http://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/>>. Acesso em: 2 out. 2019.

OMS. **Obesidad y sobrepeso**. Disponible em: <<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acceso em: 3 set. 2019a.

OMS. **Alimentación saludable**. Disponible em: <<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>>. Acceso em: 3 mar. 2021b.

OMS. **Guidelines on physical activity, sedentary behaviour and sleep for children under 5 years of age**. [s.l.] World Health Organization, 2019a.

OMS. **Tabaco**. Disponible em: <<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>>. Acceso em: 3 mar. 2021b.

OMS. **La OMS revela las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo: 2000-2019 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud**. Disponible em: <<https://www.paho.org/es/noticias/9-12-2020-oms-revela-principales-causas-muerte-discapacidad-mundo-2000-2019>>. Acceso em: 1 mar. 2021.

ONU. **Objetivo 3—Los Objetivos de Desarrollo Sostenible y un 2030 más saludable | Naciones Unidas**. Disponible em: <<https://www.un.org/es/chronicle/article/objetivo-3-los-objetivos-de-desarrollo-sostenible-y-un-2030-mas-saludable>>. Acceso em: 4 mar. 2021.

OPS. **OPS/OMS Uruguay - PRESENTACIÓN GATS Mayo 2017**. Disponible em: <https://www.paho.org/uru/index.php?option=com_docman&view=document&alias=577-presentacion-gats-mayo-2017&category_slug=publications&Itemid=307>. Acceso em: 20 fev. 2021.

ORELLANA, J. **Arboles de decision y Random Forest**. Universidad de Cuenca: [s.n.].

PADRÃO, P. et al. Model-based patterns of cardiovascular risk factors in Mozambique. **Annals of Human Biology**, v. 42, n. 2, p. 159–166, mar. 2015.

PALOMO, M.; CARRERAS, E.; DÍAZ RICART, M. **El endotelio, un órgano clave**. Disponible em: <<https://www.investigacionyciencia.es/revistas/investigacion-y-ciencia/ideas-para-cambiar-el-mundo-620/el-endotelio-un-rgano-clave-12825>>. Acceso em: 1 out. 2019.

PATRITTI, J. P.; DEFERRARI, A.; PATRITTI ISASI, J. J. Diagnóstico no invasivo de la aterosclerosis subclínica: Riesgo cardiovascular. **Archivos de Medicina Interna**, v. 31, n. 1, p. 3–10, mar. 2009.

PERNG, W. et al. Early Weight Gain, Linear Growth, and Mid-Childhood Blood Pressure: A Prospective Study in Project Viva. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 67, n. 2, p. 301–308, fev. 2016.

PIEPOLI, M. **Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica**, 2016.

PREMER, C. et al. Rethinking Endothelial Dysfunction as a Crucial Target in Fighting Heart Failure. **Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes**, v. 3, n. 1, p. 1–13, 26 fev. 2019.

RESNIK, M. et al. Punto de quiebre del doble producto como indicador de transición metabólica durante el ejercicio en pacientes coronarios. p. 8, 2016.

REYES, R. B.; CARROCERA, L. A. F. Programación metabólica fetal. **Perinatología y Reproducción Humana**, v. 29, n. 3, p. 99–105, 1 jul. 2015.

RIVERO, D. A. V.; MARTÍNEZ, M. C. H. Hipertensión arterial en la edad pediátrica. **Universidad Médica Pinareña**, v. 15, n. 1, p. 21–28, 2019.

SALAS, P. et al. Hipertensión arterial en la infancia. Recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. Parte 1. Rama de Nefrología Infantil, Sociedad Chilena de Pediatría. **Revista chilena de pediatría**, v. 90, n. 2, p. 209–216, abr. 2019.

SÁNCHEZ, D. M. G. **Valores de referencia de parámetros de rigidez arterial y su relación con los factores de riesgo cardiovascular en población española. Estudio EVA.** Disponible em: <<https://www.cardioteca.com/lipidos-diabetes-blog/riesgo-cardiovascular/3585-valores-de-referencia-de-parametros-de-rigidez-arterial-y-su-relacion-con-los-factores-de-riesgo-cardiovascular-en-poblacion-espanola-estudio-eva.html>>. Acceso em: 2 mar. 2021.

SÁNCHEZ-CABO, P. et al. Machine Learning Improves Cardiovascular Risk Definition for Young, Asymptomatic Individuals. **Journal of the American College of Cardiology**, 6 out. 2020.

SKELTON, RUDOLPH. Sobrepeso y obesidad. In: **Tratado de pediatría Nelson**. 18a. ed. España: Elsevier, 2009. v. Ip. 232–242.

SKILTON, M. R. et al. Natural History of Atherosclerosis and Abdominal Aortic Intima-Media Thickness: Rationale, Evidence, and Best Practice for Detection of Atherosclerosis in the Young. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 8, p. 1201, ago. 2019.

SMITH, C. J. et al. The impact of birth weight on cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative. **Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD**, v. 26, n. 3, p. 239–245, mar. 2016.

STANSFIELD, B. K. et al. Nonlinear Relationship between Birth Weight and Visceral Fat in Adolescents. **The Journal of Pediatrics**, v. 174, p. 185–192, jul. 2016.

SUN, D. et al. Birthweight and cardiometabolic risk patterns in multiracial children. **International Journal of Obesity (2005)**, v. 42, n. 1, p. 20–27, 2018.

SUZUKI, S. et al. Comparison of risk models for mortality and cardiovascular events between machine learning and conventional logistic regression analysis. **PLOS ONE**, v. 14, n. 9, p. e0221911, 9 set. 2019.

THANGIAH, N. et al. Clustering and Tracking the Stability of Biological CVD Risk Factors in Adolescents: The Malaysian Health and Adolescents Longitudinal Research Team Study (MyHeARTs). **Frontiers in Public Health**, v. 8, 2020.

THERNEAU, T.; ATKINSON, E. **An Introduction to Recursive Partitioning. Using the RPART Routines.** [s.l.: s.n.].

TIAN, J. et al. Contribution of birth weight and adult waist circumference to cardiovascular disease risk in a longitudinal study. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 9768, 29 2017.

TOWNSEND, R. R. et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 66, n. 3, p. 698–722, set. 2015.

TOWNSEND, R. R. Arterial Stiffness: Recommendations and Standardization. **Pulse (Basel, Switzerland)**, v. 4, n. Suppl 1, p. 3–7, jan. 2017.

TURER CHRISTY B.; BRADY TAMMY M.; DE FERRANTI SARAH D. Obesity, Hypertension, and Dyslipidemia in Childhood Are Key Modifiable Antecedents of Adult Cardiovascular Disease. **Circulation**, v. 137, n. 12, p. 1256–1259, 20 mar. 2018.

TWIG, G. et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 25, p. 2430–2440, 23 jun. 2016.

UMER, A. et al. Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk factors: a systematic review with meta-analysis. **BMC Public Health**, v. 17, n. 1, p. 683, 29 ago. 2017.

UNCETA-BARRENECHEA, A. A. et al. Recién nacido de peso elevado. p. 6, 2008.

UNICEF. **Salud**. Disponível em: <<https://www.unicef.org/uruguay/salud>>. Acesso em: 3 mar. 2021.

UNICEF. **Cocinales hoy, es para siempre**. Disponível em: <<https://www.unicef.org/uruguay/cocinaleshoy>>. Acesso em: 4 mar. 2021.

UNICEF. **Lactancia materna**. Disponível em: <https://www.unicef.org/spanish/nutrition/index_24824.html>. Acesso em: 4 abr. 2021.

URBINA, E. M. 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**, v. 54, n. 5, p. 919–950, 2009.

VAN HULST, A. et al. Birth Weight, Postnatal Weight Gain, and Childhood Adiposity in Relation to Lipid Profile and Blood Pressure During Early Adolescence. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 8, 04 2017.

VICENTE, J. L. **Introducción al Análisis de Clúster**. Universidad de Salamanca, , 2007a.

VICENTE, J. L. **Análisis de Cluster y Multidimensional Scaling** Universidad de Salamanca, , 2007b.

WANG, F. et al. Relationship Between Birth Weight and the Double Product in Childhood, Adolescence, and Adulthood (from the Bogalusa Heart Study). **The American journal of cardiology**, v. 120, n. 6, p. 1016–1019, 15 set. 2017.

WILSON, D. P. Is Atherosclerosis a Pediatric Disease? In: FEINGOLD, K. R. et al. (Eds.). . **Endotext**. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2020.

YANG, L. et al. Study of cardiovascular disease prediction model based on random forest in eastern China. **Scientific Reports**, v. 10, 23 mar. 2020.

ZÓCALO, Y. et al. **Presión aórtica central y parámetros de reflexión de onda: Importancia clínica y análisis de consistencias y discrepancias con niveles de presión periférica.** Disponible em:

<http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202012000300022&lang=es>. Acceso em: 10 ago. 2019.

ZÓCALO, Y. et al. Subclinical artery damage in children, adolescents and youth: Analysis of the association with risk factors of adult atherosclerosis and reversibility through early intervention. **Revista Uruguaya de Cardiología**, v. 30, n. 2, p. 176–187, ago. 2015a.

ZÓCALO, Y. et al. Non-invasive arterial studies for the early detection of vascular changes in children and young people exposed to cardiovascular risk factors and/or systemic diseases. **Archivos de Pediatría del Uruguay**, v. 86, n. 3, p. 197–207, set. 2015b.

**APÉNDICE A - CUADRO DE ESTADO NUTRICIONAL EN LAS DIFERENTES OLAS EN FUNCIÓN DE VARIABLES
CARDIOVASCULARES**

	Z SCORE OLA 1			Z SCORE OLA 3			Z SCORE OLA 4		
	Bajo peso (N = 15)	Normopeso (N = 143)	Sobrepeso/ Obesidad (N = 44)	Bajo peso (N = 27)	Normopeso (N = 111)	Sobrepeso/ Obesidad (N = 44)	Bajo peso (N = 29)	Normopeso (N = 170)	Sobrepeso/ Obesidad (N = 39)
PAS									
Alterado	1 (6,7)	12 (8,4)	5 (11,4)	2 (7,4)	10 (9,0)	5 (11,4)	2 (6,9)	11 (6,5)	5 (12,8)
No alterado	14 (93,3)	131 (91,6)	39 (88,6)	25 (92,6)	101 (91,0)	39 (88,6)	27 (93,1)	159 (93,5)	34 (87,2)
PAD									
Alterado	2 (13,3)	7 (4,9)	3 (6,8)	1 (3,7)	7 (6,3)	2 (4,5)	1 (3,4)	8 (4,7)	3 (7,7)
No alterado	13 (86,7)	136 (95,1)	41 (93,2)	26 (96,3)	104 (93,7)	42 (95,5)	28 (96,6)	162 (95,3)	36 (92,3)
FC									
Alterado	2 (13,3)	10 (7,0)	1 (2,3)	2 (7,4)	7 (6,3)	3 (6,8)	4 (13,8)	11 (6,5)	1 (2,6)
No alterado	13 (86,7)	133 (93,0)	43 (97,7)	25 (92,6)	104 (93,7)	41 (93,2)	25 (86,2)	159 (93,5)	38 (97,4)
RVP									
Alterado	1 (6,7)	8 (5,6)	3 (6,8)	4 (14,8)	5 (4,5)	3 (6,8)	3 (10,3)	10 (5,9)	1 (2,6)
No alterado	14 (93,3)	135 (94,4)	41 (93,2)	23 (85,2)	106 (95,5)	41 (93,2)	26 (89,7)	160 (94,1)	38 (97,4)
VOP									
Alterado	1 (6,7)	5 (3,5)	5 (11,4)	1 (3,7)	6 (5,4)	1 (2,3)	1 (3,4)	4 (2,4)	5 (12,8)
No alterado	14 (93,3)	138 (96,5)	39 (88,6)	26 (96,3)	105 (94,6)	43 (97,7)	28 (96,6)	166 (97,6)	34 (87,2)
PP									
Alterado	1 (6,7)	9 (6,3)	6 (13,6)	2 (7,4)	7 (6,3)	6 (13,6)	1 (3,4)	10 (5,9)	6 (15,4)
No alterado	14 (93,3)	134 (93,7)	38 (86,4)	25 (92,6)	104 (93,7)	38 (86,4)	28 (96,6)	160 (94,1)	33 (84,6)
IMT_CCD									
Alterado	0 (0)	6 (4,3)	4 (9,1)	0 (0)	6 (5,5)	1 (2,4)	0 (0)	4 (2,4)	6 (15,8)
No alterado	14 (100)	135 (95,7)	40 (90,9)	25 (100)	103 (93,6)	41 (97,6)	28 (100)	162 (97,6)	32 (84,2)
IMT_CCI									
Alterado	0 (0)	5 (3,5)	6 (14,3)	0 (0)	7 (6,4)	2 (4,8)	0 (0)	7 (4,3)	6 (15,8)
No alterado	14 (100)	137 (96,5)	36 (85,7)	25 (100)	103 (93,6)	40 (95,2)	28 (100)	157 (95,7)	32 (84,2)

**APÊNDICE C – GRÁFICO DE SILUETA QUE MUESTRA LA SUPERPOSICIÓN
ENTRE LOS AGRUPAMIENTOS EN EL SEGUNDO ANÁLISIS DE CLUSTER**

