UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

TESIS DOCTORAL

FACTORES EMERGENTES DE RIESGO ATEROTROMBOGÉNICO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Jaime Santiago Dalmau Serra

Santiago de Compostela, 2008

FACTORES EMERGENTES DE RIESGO ATEROTROMBOGÉNICO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Estudio de la lipoproteína a, factores hemorreológicos y hemostáticos y de la homocisteína como predictores de riesgo en la hipercolesterolemia familiar y en la obesidad.

Jaime Santiago DALMAU SERRA

A Pablo, Isabel y Nani.

Por ellos se justifican todos los esfuerzos.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. Rafael Tojo, Catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela, y Director de la presente Tesis. Sus trabajos sobre Nutrición Infantil, especialmente los desarrollados sobre obesidad y dislipemias han sido siempre un estímulo científico de primer orden. A lo que se ha unido sus consejos, orientaciones y muy especialmente su amistad. Por todo ello ha sido para mi un honor que me dirigiera esta Tesis.

A la Dra. Rosaura Leis Trabazo, Profesora Titular de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela, y Co-directora de esta Tesis, amiga de tantos años, por su desinteresada ayuda científica y técnica, y sobre todo por su apoyo en todo momento.

Al Dr. Adolfo Bautista Casasnovas, Profesor Asociado de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela y Co-director de la Tesis, la cual sólo ha sido posible gracias a su amistad

A todos los médicos que han colaborado conmigo en el desarrollo de los diferentes trabajos que se analizan en la Tesis. Y a los pediatras que me han estimulado con sus preguntas, deseos de participar en mis investigaciones, y que me han demostrado su confianza al remitirme los pacientes. Con todos ellos he formado una familia científica. Y son, afortunadamente para mi, muchos; sería muy largo enumerarlos a todos pero no me olvido del nombre de ninguno.

1. ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS 9

1. INTRODUCCIÓN 17

1.1. INTRODUCCIÓN GENERAL 17

1.2. ATEROSCLEROSIS: PATOGENIA. 18

1.3. FACTORES ETIOLÓGICOS 20

1.3.1. FACTORES DE RIESGO EN ADULTOS 20

1.3.2. FACTORES DE RIESGO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA 22

1.3.3. FACTORES DE RIESGO EMERGENTES EN ADULTOS 24

1.3.4. FACTORES DE RIESGO EMERGENTES EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA. 24

1.4. REVISIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO EMERGENTES 26

1.4.1. HOMOCISTEÍNA 26

1.4.1.1. Evidencia de asociación 28

1.4.1.2. Implicaciones clínicas 29

1.4.1.3. Perspectivas de futuro 29

1.4.2. FIBRINÓGENO Y FACTORES HEMORREOLÓGICOS. 30

1.4.2.1. Evidencia de asociación 30

1.4.2.2. Implicaciones clínicas 31

1.4.2.3. Perspectivas de futuro 31

1.4.3. LIPOPROTEÍNA (A) 31

1.4.3.1. Evidencia de asociación 32

1.4.3.2. Implicaciones clínicas 33

1.4.3.3. Perspectivas de futuro 33

1.4.4. EL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS DE LA LDL 34

1.4.4.1. Evidencia de asociación 34

1.4.4.2. Implicaciones clínicas 34

1.4.4.3. Perspectivas de futuro 35

1.4.5. LA PROTEÍNA C-REACTIVA 35

1.4.5.1. Evidencia de asociación 35

1.4.5.2. Implicaciones clínicas 36

1.4.5.3. Perspectivas de futuro 36

1.4.6. OTROS FACTORES DE RIESGO: FACTORES HEMORREOLÓGICOS 37

2. JUSTIFICACIÓN Y PROPÓSITO DEL ESTUDIO. 41

3. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS 45

3.1. ESTUDIOS SOBRE HOMOCISTEÍNA 47

3.1.1. CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE HOMOCISTEÍNA: RELACIÓN CON LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE ÁCIDO FÓLICO Y CON EL POLIMORFISMO 677C→T DE LA 5,10-METILENOTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA 47

3.1.2. DETERMINANTES DE LA CONCENTRACIÓN DE HOMOCISTEÍNA PLASMÁTICA 57
3.1.3. RESULTADOS HOMOCISTEÍNA 61
3.2. ESTUDIOS SOBRE FACTORES HEMORREOLÓGICOS Y FIBRINÓGENO 63
3.2.1. HEMORHEOLOGICAL CHANGES IN CHILDREN WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA 63
3.2.2. NUEVOS MARCADORES DE RIESGO ATEROGÉNICO. PERFIL HEMORREOLÓGICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR. 75
3.2.3. HEMORHEOLOGICAL PROFILE IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS 83
3.2.4. THE CHOLESTEROL/PHOSPHOLIPID RATIO OF THE ERYTHROCYTE MEMBRANE IN CHILDREN WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA. ITS RELATIONSHIP WITH PLASMA LIPIDS AND RED BLOOD CELL AGGREGABILITY 91
3.2.5. ERYTHROCYTE DEFORMABILITY IN YOUNG FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMICS 99
3.2.6. PLASMA THROMBOMODULIN IS NOT INCREASED IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA CHILDREN WITH RHEOLOGICAL ALTERATIONS . 107
3.2.7. HEMORHEOLOGICAL CHANGES IN CHILDREN WITH POLYGENIC HYPERCHOLESTEROLEMIA 115
3.2.8. ALTERACIONES HEMORREOLÓGICAS Y OBESIDAD INFANTIL. 121
3.2.9. RESULTADOS FACTORES HEMORREOLÓGICOS Y FIBRINÓGENO 127
3.3. FACTORES HEMOSTÁTICOS (PROTROMBÓTICOS). 129
3.3.1. PLASMA PAI-1 LEVELS IN OBESE CHILDREN. EFFECT OF WEIGHT LOSS AND INFLUENCE OF PAI-1 PROMOTER 4G/5G GENOTYPE 129
3.3.2. RESULTADOS FACTORES HEMOSTÁTICOS 137
3.4. ESTUDIOS SOBRE LA LIPOPROTEÍNA (a) 139
3.4.1. IMPORTANCIA CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE LOS NIVELES SÉRICOS DE LIPOPROTEÍNA (a) COMO MARCADOR DE RIESGO ATEROGÉNICO EN NIÑOS OBESOS Y DISLIPÉMICOS. EFECTO DEL TRATAMIENTO DIETÉTICO. 139
3.4.2. DETERMINACIÓN DE LA LIPOPROTEÍNA (a) EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA. FRECUENCIA DE LA “HIPERLIPOPROTEINEMIA” LP(a). 159
3.4.3. RELACIÓN ENTRE LA LIPOPROTEÍNA (a), APOPROTEÍNA (a) Y SUS ISOFORMAS EN PADRES E HIJOS 167
3.4.4. INFLUENCE OF LIPOPROTEIN (a) LEVELS AND ISOFORMS ON FIBRINOLYTIC ACTIVITY. STUDY IN FAMILIES WITH HIGH LIPOPROTEIN (a) LEVELS 175
3.4.5. RESULTADOS LIPOPROTEÍNA (a) 183

3.5. ESTUDIOS SOBRE ANTIOXIDANTES 185
3.5.1. ENSAYO ALEATORIZADO CIEGO-SENCILLO SOBRE LOS EFECTOS DE LA VITAMINA C Y E EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR. 185
3.5.2. RESULTADOS ANTIOXIDANTES 195

4. DISCUSIÓN 199

5. CONCLUSIONES 205
5.1. HOMOCISTEÍNA. 205
5.2. FACTORES HEMORREOLÓGICOS, HEMOSTÁTICOS Y FIBRINÓGENO 205
5.3. LIPOPROTEÍNA (a) 206
5.4. ANTIOXIDANTES 206
5.5. CONSIDERACIÓN Y CONCLUSIÓN FINAL 206

6. BIBLIOGRAFÍA 209

7. APÉNDICE. 229
7.1. GENERALES 231
7.1.1. DIETA Y ARTERIOESCLEROSIS. 231
7.1.2. DISLIPEMIAS. 267
7.1.3. INFLUENCIA DE LA NUTRICIÓN PEDIÁTRICA EN LA SALUD DEL ADULTO.. 279
7.2. HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR 307
7.2.1. HIPERCOLESTEROLEMIA EN LA INFANCIA: POSIBLES REPERCUSIONES Y TRATAMIENTO DIETÉTICO. 307
7.2.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA. 317
7.2.3. VITAMINAS DE LA DIETA EN LA PREVENCIÓN DE LA ARTERIOESCLEROSIS: ACCIÓN ANTIOXIDANTE DEL β-CAROTENO Y DE LAS VITAMINAS E Y C. 327
7.2.4. IMPORTANCIA DE LA HOMOCISTEÍNA EN PEDIATRÍA (EDITORIAL).. 337
7.2.5. UTILIDAD DE LAS ESTATINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA EN NIÑOS.. 343
7.3. OBESIDAD 349
7.3.1. ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA OBESIDAD (I). 349
7.3.2. ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA OBESIDAD (II). 355
7.3.3. OBESIDAD PEDIÁTRICA. 363
7.3.4. OBESIDAD PEDIÁTRICA: UN PROBLEMA EMERGENTE (EDITORIAL). 373

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INTRODUCCIÓN GENERAL

La aterosclerosis es un proceso patológico de las arterias coronarias, cerebrales, ilíacas, femorales y aorta, responsable de la enfermedad cardio-vascular (ECV) (infarto de miocardio, angina pectoris, muerte súbita), apoplejía o accidente cerebro-vascular (ACV) (hemorragia, trombosis, infarto), enfermedad vascular periférica (EVP) y/o aneurisma aórtico.[1] Estas enfermedades han constituido el problema de salud más importante del siglo XX. En EEUU, al inicio de dicha centuria la ECV era la cuarta causa de muerte, tras la neumonía, tuberculosis y enfermedades diarreicas; en 1920 ya era la primera causa de mortalidad, y su incidencia iba aumentando en todos los grupos de edad, en ambos sexos y en todas las razas hasta mediados de los años sesenta en que dicha mortalidad era de 328 fallecimientos/100.000 habitantes/año. Desde entonces ha habido un descenso del 28% hasta principios de los años ochenta, cuando se cifró en 231 fallecimientos/100.000 personas/año.[1] Después ha vuelto a incrementarse la morbi-mortalidad de la ECV, calculándose que sólo en EEUU hay más de seis millones de personas con ECV sintomática y que anualmente 1.250.000 personas padecen infarto de miocardio agudo (IMA); así mismo se estima que cerca del 70% de los norteamericanos adultos tienen algún grado de aterosclerosis.[2,3] El problema se agrava al considerar que la ECV, que hasta ahora era considerada como propia de los países desarrollados, se está extendiendo a toda la población, incluyendo a los países en vías de desarrollo; en este fenómeno intervienen múltiples factores que incluyen la disminución de las enfermedades diarreicas, infecciosas y de la malnutrición con el consiguiente descenso de la mortalidad por estas causas, por lo que hay más posibilidades de que se manifiesten las complicaciones de la aterosclerosis. Además los cambios en el estilo de vida y de costumbres se asemejan actualmente en todos los países, por lo que probablemente en los próximos años y por primera vez en la historia de la humanidad la primera causa de mortalidad en la población mundial será por ECV. [2,4]

En España hay anualmente unos ochenta mil fallecimientos por ECV al año, siendo la primera causa de muerte tanto en hombres (20% de todas las causas) como en mujeres (24,9% de todas las causas).[5] Estas cifras vienen incrementándose en los últimos años, de acuerdo con los datos dados por el Instituto Nacional de Estadística y la Sociedad Española de Arteriosclerosis, siendo la causa del 36% de todas las defunciones.[6] Es así mismo la primera causa de ingreso hospitalario, siendo responsable del 15% de costes sanitarios totales y del 14% de pérdida de productividad por mortalidad prematura.[6,7]

Dada la magnitud del problema es necesario conocer los mecanismos fisiopatogénicos de este proceso, así como los factores que contribuyen a su inicio y desarrollo, con el fin de poder iniciar su prevención antes de que existan sus manifestaciones clínicas.

1.2. ATEROSCLEROSIS: PATOGENIA

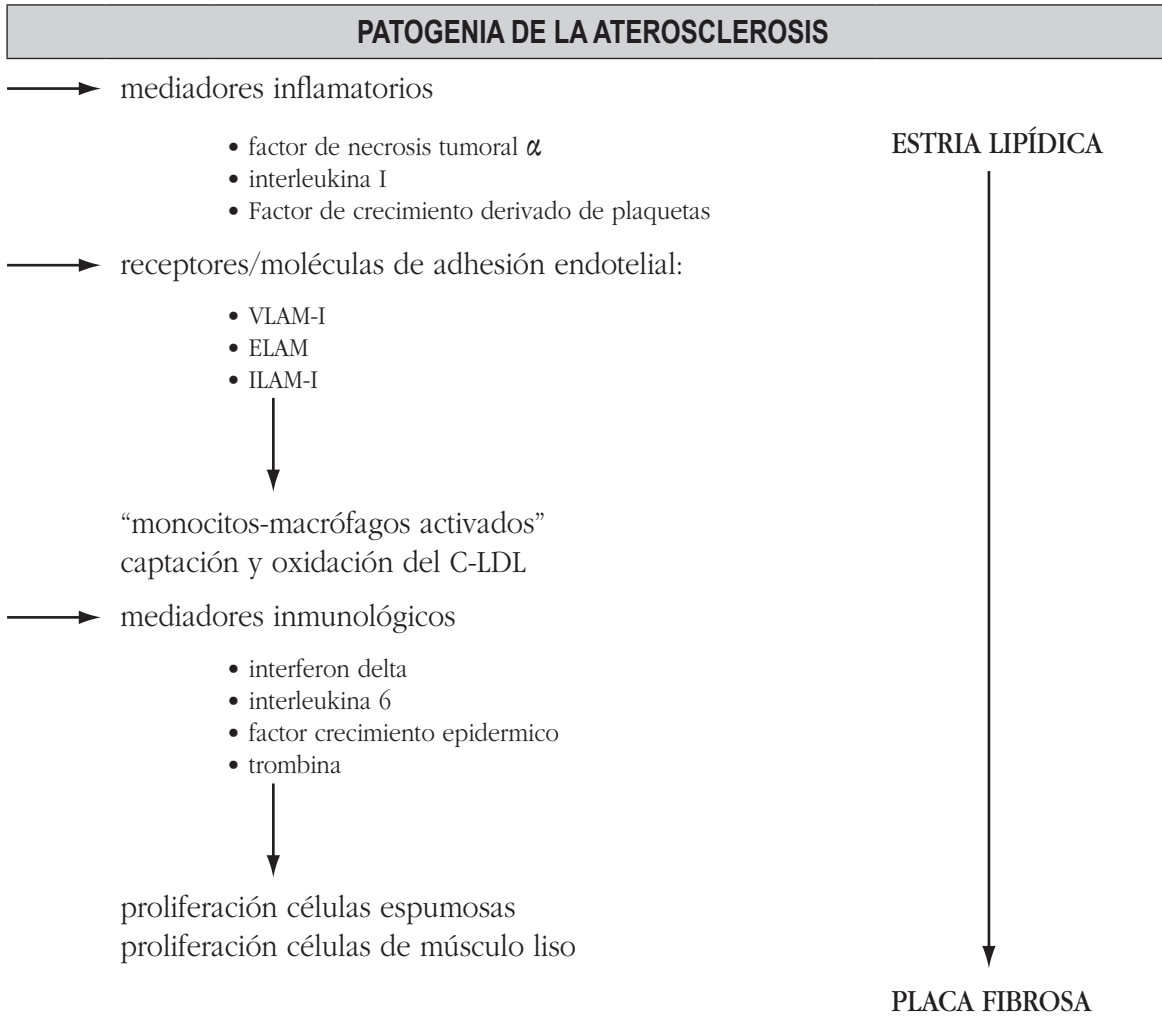
La aterosclerosis es un proceso evolutivo complejo y no totalmente conocido.[8-14] Se inicia como consecuencia de la alteración del endotelio arterial que provoca la infiltración de lipoproteínas, especialmente del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). En la pared vascular el C-LDL pierde la protección de los antioxidantes plasmáticos. Este C-LDL oxidado actúa atrayendo por quimiotaxis a células sanguíneas, especialmente a los monocitos los cuales inician la fagocitosis de las partículas de C-LDL oxidado y se convierten en células espumosas. El mecanismo exacto de la lesión endotelial inicial no es totalmente conocido, estando involucrados factores inflamatorios e inmunológicos. Entre estos factores que favorecen la entrada de C-LDL en la íntima arterial están el factor de necrosis tumoral, interleukina I, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el factor de crecimiento derivado de células endoteliales, etc. La interreacción entre estas sustancias con capacidad quimiotáctica y las células endoteliales está modulada por distintas moléculas de adhesión o receptores: ELAM (molécula de adhesión de leucocitos endoteliales), ICAM I (molécula I de adhesión células-intercélulas), VCAM-I (molécula de adhesión de células de los vasos), etc. El C-LDL oxidado junto con las citoquinas (interleukina I, factor de necrosis tumoral, etc) pueden modular la expresión de los receptores vasculares citados. Esta interacción constituye la base patogénica de la lesión ateroesclerótica inicial.

El acúmulo de las células espumosas en diferentes sitios de la pared arterial constituye la "estría lipídica" que es la lesión anatomopatológica inicial. Las estrias lipídicas se pueden encontrar en niños pequeños e incluso en fetos.[15] Son cada vez más frecuentes a partir de los 2-3 años y son prácticamente constantes a partir de los 10-12 años. Son independientes de la raza y sexo. Hasta ahora estas lesiones se han considerado reversibles y por tanto no peligrosas. Sin embargo si el proceso patogénico continua, junto a las células espumosas aparecen plaquetas y células musculares envueltas en una caperuza fibrosa constituida por fibras reticulares y de colágeno, y que constituyen la "placa fibrosa". Esta lesión, considerada ya irreversible, puede hallarse a partir de los 10-12 años de edad. Este conjunto de células espumosas endoteliales, y plaquetas liberan sustancias capaces de estimular la propagación de la lesión. Entre estas sustancias se encuentran las citoquinas pro-inflamatorias y los factores de crecimiento tisular y epidérmico ligado a la fibrina, ya citados, siendo especialmente importante la trombina, liberada en el interior de las lesiones más avanzadas. En la figura 1 se muestra en esquema la patogenia de estas lesiones.

El último paso en el desarrollo de la placa ateromatosa lo constituye las llamadas "lesiones complicadas" caracterizada por su calcificación y trombosis. Las células presentes en la placa fibrosa mueren debido al acúmulo de sustancias tóxicas derivadas de su metabolismo y a procesos apoptóticos en los que el C-LDL oxidado desempeña un papel fundamental. En el endotelio de las placas más avanzadas sufren microfisuras que inducen al depósito de plaque-

tas y a la formación de un tapón hemostático, reforzado por fibrina que dará lugar al coágulo final. El progresivo aumento de tamaño de las lesiones calcificadas, así como su necrosis o su capacidad trombogénica serán los responsables de la sintomatología clínica, que puede desencadenarse a partir de la segunda o tercera década de la vida, aunque suele ser más frecuente a partir de la cuarta década en hombres y de la quinta en mujeres.

Figura 1



1.3. FACTORES ETIOLÓGICOS

1.3.1. FACTORES DE RIESGO EN ADULTOS

No existe un único factor etiológico de la aterosclerosis. En los años sesenta del siglo XX, tras la publicación del primera informe Framingham,[1] se identificaron una serie de factores asociados al inicio y progresión de la aterosclerosis causantes de sus complicaciones clínicas, principalmente la ECV aunque también la EVP y la ACV. Este concepto de "factor de riesgo" (FR) fue utilizado por primera vez en dicho informe en el sentido que no se había identificado un único factor esencial causante de la ECV. El término FR no implica causalidad, sino más bien una serie de circunstancias biológicas que identifican a las personas con riesgo a padecer la ECV,[2] y surge en oposición al concepto de otras enfermedades en las que un único factor es el causante de la enfermedad, como por ejemplo la ausencia de un determinado enzima ocasiona una determinada enfermedad metabólica –fenilcetonuria, jarabe de arce, etc-, o un determinado virus produce una determinada enfermedad –sarampión, rubéola, etc-.

Los FR de riesgo identificados en los sucesivos informes Framingham así como en otros estudios epidemiológicos (Seven Countries Study, Múltiple Risk Factor Intervention Trial –MR-FIT-, etc) fueron analizados en el National Cholesterol Education Program de Estados Unidos de Norteamérica (NCEP) en 1990.[16] En este informe se destacó que la probabilidad de una persona a desarrollar ECV estaba directamente relacionada con sus concentraciones sanguíneas de colesterol. Esta conclusión está basada en diferentes tipos de estudios, y que de manera resumida son:

a) Estudios epidemiológicos. Existen tres tipos de evidencia epidémiológica que apoyan el concepto de que la presencia de niveles altos de colesterol sérico son un riesgo importante de ECV, tal como se pone de manifiesto en los estudios internacionales citados anteriormente. En los países que tenían los niveles de colesterol más elevados (por ejemplo, Finlandia), las tasas de ECV eran también las más elevadas; en contraste, los países que tenían niveles bajos de colesterol sérico (por ejemplo, Japón y Creta) tenían también tasas bajas de ECV. Los países con niveles de colesterol intermedio tenían tasas intermedias de ECV. Aunque indudablemente existían otros factores que influyen sobre el desarrollo de las ECV en estas poblaciones tan diferentes entre sí, hubo una elevada correlación global entre niveles de colesterol y tasas de ECV, una correlación que implicaba fuertemente un colesterol sérico elevado como causa de las ECV.

Un segundo tipo de evidencia epidemiológica procede de los estudios de migración. El más notable de estos es una comparación de tasas entre ECV entre los japoneses que viven en Japón, Honolulu, y San Francisco. La comparación mostró que la migración desde el Japón resultaba en una elevación progresiva de los niveles de colesterol, y en el correspondiente incremento en las tasas de ECV. Estos datos añaden nuevos apoyos a la conexión colesterol-ECV.

La tercera categoría de evidencia epidemiológica es una serie de estudios dentro de un único país. Muchos de estos estudios se han realizado en varios países en todo el mundo. La investigación de este tipo que mejor se conoce en Estados Unidos es el ya citado estudio de corazón de Framingham, en el cual se controló una gran parte de la población de Framingham, en Massachussets, durante muchos años. Los resultados de este estudio han revelado una fuerte correlación entre los niveles de colesterol sérico y las tasas de ECV, en particular en los niveles más altos de colesterol. Hace algunos años, los resultados obtenidos en el estudio Framingham se combinaron con los procedentes de otros cuatro grandes estudios realizados en Estados Unidos, y este proyecto conjunto reveló nuevamente una fuerte relación entre los niveles de colesterol y las tasas de ECV. Finalmente, quizás la mejor comparación fue la de un estudio de seguimiento de 361.662 hombres controlados para el Ensayo de Intervención de los Factores de Riesgo Múltiple (MRFIT). Este estudio reveló una fuerte relación, positiva y curvilínea entre los niveles de colesterol en el reconocimiento inicial y la posterior mortalidad a causa de ECV; estos resultados dejan pocas dudas respecto a que un colesterol total alto es un poderoso factor de riesgo de enfermedad coronaria.

b) Estudios en animales de experimentación: La primera evidencia de que los niveles de colesterol sérico están relacionados con las ECV se obtuvo en animales de laboratorio. Al alimentar a los conejos con colesterol se inducían una hipercolesterolemia y aterosclerosis marcada. Estudios posteriores han demostrado que muchos animales de laboratorio son sensibles a la aterosclerosis inducida por hipercolesterolemia. En algunos casos (por ejemplo, conejos, pollos, y algunos primates), la hipercolesterolemia puede inducirse mediante un exceso de colesterol dietético; en otros (por ejemplo, ratas, perros), el colesterol dietético por sí solo no causa una hipercolesterolemia marcada, pero cuando los niveles de colesterol elevado están inducidos por otros medios, se desarrolla aterosclerosis. Recientemente, se han identificado formas genéticas de hipercolesterolemia en distintas especies, que se presentan uniformemente acompañadas por una notable aterosclerosis. Los numerosos hallazgos realizados en animales de laboratorio proporcionan una fuerte conexión mecanística entre el colesterol sérico y la aterosclerosis.

c) Hiperlipidemias genéticas. En el hombre se han identificado varias formas genéticas diferentes de hiperlipidemia, muchas de las cuales están acompañadas por enfermedades coronarias prematuras. El significado de estos trastornos es que pueden producir una ECV prematura en ausencia de otros factores de riesgo coronario. Por ejemplo, la hipercolesterolemia familiar monogénica cursa con concentraciones altas de colesterol total (C-total) y de C-LDL, y las personas que la padecen tienen riesgo muy elevado de padecer ECV precoz.

d) Ensayos clínicos: Otro tipo de evidencia de la relación existente entre el colesterol sérico y las ECV es la obtenida en ensayos clínicos en los que los niveles de colesterol se reducen mediante modificaciones dietéticas o fármacos. Se han realizado múltiples de estos ensayos, y los datos agregados sugieren fuertemente que la reducción de los niveles de colesterol en pacientes hipercolesterolémicos reduce el riesgo de ECV. El descenso en el riesgo de

ECV en estos estudios es proporcional a la reducción en los niveles de colesterol. Por ello, no sólo un nivel de colesterol alto predispone a una ECV, sino que una reducción terapéutica en el nivel de colesterol reduce el riesgo de ECV.

Así pues en la actualidad no hay dudas en que las concentraciones sanguíneas de colesterol son un factor directamente relacionado con la ECV, y que aquellas dependen en gran medida de los hábitos dietéticos de la población en general y del individuo en particular, contribuyendo en gran medida a la alta prevalencia de ECV en los países en que los hábitos dietéticos no son adecuados, y confiriendo un importante riesgo a los individuos en que sus hábitos dietéticos son inadecuados.

Junto a la hipercolesterolemia, los mencionados estudios epidemiológicos hallaron otros factores de riesgo de ECV, que el NCEP[16] clasifica en dos categorías: modificables y no modificables. El aumento de la edad, sexo masculino y la historia familiar de ECV son los tres factores no modificables más importantes. Los factores modificables más importantes junto concentraciones sanguíneas elevadas de colesterol son la hipertensión y el tabaquismo; otros FR modificables incluyen la obesidad, la inactividad física, concentraciones bajas de colesterol de alta densidad (C-HDL) y la diabetes mellitus (tabla 1).

Las medidas preventivas destinadas a bajar la incidencia y prevalencia de la ECV se han dirigido a disminuir en la medida de lo posible los FR modificables, siendo las modificaciones de la dieta, la promoción del ejercicio físico, el control de peso y de la tensión arterial, y evitar el tabaquismo las principales medidas a tomar.[16,17]

1.3.2. FACTORES DE RIESGO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Dado que la aterosclerosis se inicia en la edad pediátrica muchos estudios han demostrado que los FR antes citados para adultos se establecen ya en la infancia, habiendo con mayor o menor intensidad el fenómeno de “encarrilamiento” (tracking), es decir, que un determinado factor iniciado en la infancia tiende a perpetuarse e incluso a incrementar su intensidad a lo largo de los periodos escolar, adolescente y adulto. Por ello en 1991 se publicó por parte del Dpto de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos el informe: National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Colesterol Levels in Children and Adolescents.[18] En su elaboración intervinieron 27 Organizaciones y Sociedades Científicas (American Heart Association; American Academy of Pediatrics, National Heart, Lung, and Blood Institute; etc) así como otras asociaciones científicas e institucionales). Su máxima difusión ocurrió tras su publicaión en Pediatrics,[19] y desde entonces ha sido la publicación de referencia para establecer las bases de diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipercolesterolemia, tanto con un enfoque global dirigido a toda la población como individualizado a los individuos afectos. En esta publicación se establecen los FR de ECV, y que son esencialmente los mismos que en

los adultos: concentraciones altas de C-total y de C-LDL, historia familiar de ECV, ACV o EVP precoz (definida como comienzo antes de los 55 años, en padres, tíos o hermanos), tabaquismo, elevación de la tensión arterial, baja concentración de C-HDL (<35 mg/dl), obesidad severa (peso para la talla igual o mayor del percentil 95 en las gráficas del National Center for Health Statistics), diabetes mellitus e inactividad física (Tabla 2). Desde entonces numerosas publicaciones han demostrado la existencia de estos FR. En España diferentes grupos han realizado estudios epidemiológicos constatando su presencia, aunque con algunas diferencias entre las diferentes Comunidades Autónomas.[20-30] Sin embargo es de destacar que los FR mayores existen en todos los estudios realizados recientemente en población infanto-juvenil, tanto en los internacionales [31-37] como en los más recientes españoles ya citados. [23-28]

Tabla 1

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ADULTOS

1. NO MODIFICABLES

- edad
- sexo masculino
- historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz

1. MODIFICABLES

Mayores:

- concentraciones de C-total y C-LDL elevadas
- hipertensión
- tabaquismo

Menores:

- obesidad
- sedentarismo
- concentraciones de C-HDL bajas
- diabetes mellitus
- estrés

National Cholesterol Education Program 1990

Es por ello que numerosas sociedades científicas han hecho recomendaciones para disminuir la presencia de estos FR en la población pediátrica. La mayoría de estas recomendaciones se han centrado en la búsqueda de población hipercolesterolémica, en su prevención y tratamiento, si bien con matices a lo largo del tiempo, tal como puede objetivarse en las sucesivas publicaciones del Comité de Nutrición de la American Academy of Pediatrics [38-42] en las que se ha pasado de valorar el cribado de hipercolesterolemia para toda la población junto con unas normas dietéticas relativamente estrictas, a la recomendación de un estilo de vida y de una alimentación cardiosaludables, es decir, recomendaciones que van más allá de la hipercolesterolemia. De hecho, las últimas recomendaciones de dicho Comité de Nutrición,[42] al igual que las sucesivas de la American Heart Association[43-46] van en ese sentido. La misma evolución ha ocurrido en las recomendaciones hechas por sociedades científicas europeas.[47-49]

Tabla 2

FACTORES DE RIESGO QUE PUEDEN CONTRIBUIR AL INICIO PRECOZ DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

- Concentración de C.LDL elevada.
- Historia familiar de ECV, ACV o EVP (antes de los 55 años en un familiar de primer grado)
- Concentración de C.HDL < 35 mg/dl.
- Presión arterial alta.
- Obesidad severa (peso para la altura en percentil ≥ 95 en las gráficas del National Center for Health Statistics).
- Diabetes mellitus.
- Sedentarismo

ECV: Enfermedad cardiovascular. **ACV**: accidente cerebrovascular. **EVP**: enfermedad vascular periférica

National Cholesterol Education Program 1990
Pediatrics 1992

1.3.3. FACTORES DE RIESGO EMERGENTES EN ADULTOS

En adultos las recomendaciones dirigidas a la disminución de los FR modificables ha conseguido sus frutos, especialmente en determinados niveles sociales de los países más ricos, lo que ha llevado a un discreto descenso de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo en EEUU la ECV y los ACV seguían siendo la primera y tercera causa de muerte, respectivamente; en concreto en el año 2001 la ECV era la causa del 29.0% del total de fallecimientos y los ACV el 6,8%.[50,51] Esto indica que además de los FR "clásicos" existen unos "nuevos" factores de riesgo que contribuyen en mayor o menor medida al desarrollo de la ECV, ACV y EVP. De hecho diferentes estudios epidemiológicos han encontrado que por lo menos entre el 10 y 20% de los pacientes con ECV no tienen los FR clásicos,[52,53] lo cual ha motivado comentarios editoriales y a realizar metaanálisis[54,55] en los que se resalta la importancia de estos datos. De hecho, revisiones recientes han confirmado la existencia de posibles otros numerosos FR que han sido denominados como emergentes, predisponentes o condicionales o nuevos biomarcadores (tabla 3), cuya presencia se ha detectado por lo menos en el 50% de casis de ECV.[12,12,56-64] Por lo que la American Heart Association sugiere su estudio en la valoración individual del riesgo cardiovascular y en la prevención general de la ECV.[65,66]

1.3.4. FACTORES DE RIESGO EMERGENTES EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

En la edad pediátrica se han hecho pocos estudios en que se valoraba en determinadas poblaciones alguno de los FR emergentes, y sólo muy recientemente se ha publicado estudios en los que se incluían en la evaluación general en determinadas poblaciones de riesgo.[67,68] Sin embargo, dada la magnitud que constituye el problema de la aterosclerosis, la prevención primaria de la ECV debe extenderse a todos los FR, clásicos y emergentes, y a todas las edades.

Desde hace años la pediatría se ocupa de dicha prevención, especialmente en la de los FR en los que puede actuar, y en concreto en la prevención y/o tratamiento de la hipercolesterolemia y de la obesidad, pero no suele realizase la valoración más profunda de los pacientes que tienen los FR clásicos, y que incluiría el estudio sistemático de los FR emergentes.

Por todo ello es necesario intensificar el conocimiento y significado fisiopatogénico de estos nuevos o emergentes FR.

Tabla 3

NUEVOS FACTORES DE RIESGO DE ATEROSCLEROSIS PROPUESTOS

PROATEROGÉNICOS

- homocisteína.
- oxidación de lipoproteínas
- hiperinsulinemia
- subespecies de partículas de lipoproteínas
- isoformas de apolipoproteína E

PROTROMBOGÉNICOS

- plasminógeno.
- fibrinógeno
- factores V, VII y VIII
- inhibidor del activador 1 del plasminógeno (PAI1)
- antígeno del factor Von Willebrand
- D-dimero
- fibrinopéptido A

FACTORES RELACIONADOS CON LAS PLAQUETAS

- agregacion plaquetaria
- tamaño y volumen de las plaquetas

FACTORES RELACIONADOS CON LOS LÍPIDOS

- partículas de C-LDL pequeñas y densas.
- lipoproteína (a)
- lipoproteínas remanentes
- apolipoproteínas A1 y B
- subtipos de C-HDL
- C-LDL oxidado

MARCADORES DE INFLAMACIÓN

- proteína C.
- interleukinas
- moléculas de adhesión vascular y celular
- amiloide sérico tipo A
- ligando CD 40 soluble

OTROS FACTORES

- genotipos de apolipoproteína E
- mutaciones de homocistína
- fosfolipasa A-2
- agentes infecciosos:
  - Chlamydia pneumonia
  - Cytomegalovirus
  - Helicobacter pylori
  - Herpes simple
- factores psicosociales

1.4. REVISIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO EMERGENTES

La American Heart Association junto con el American College of Cardiology[65] clasificó en 1999 los factores de riesgo en tres categorías (tabla 4).En primer lugar los "clásicos" o convencionales que son los que tienen un papel patogénico directo en la aterogénesis, y que incluyen tabaquismo, presión arterial elevada, C-LDL alto, C-HDL bajo y diabetes mellitus; estos factores que junto a los "predisponentes" son los responsables más importantes de la ECV. Los factores predisponentes más importantes son la obesidad, sedentarismo, los antecedentes familiares de ECV, ACV o EVP. Los FR "condicionales" se aplican a los factores que se asocian con un mayor riesgo de ECV aunque aun no está bien documentada la naturaleza causal e independiente de estas contribuciones ni su cuantía. Estos FR podrían aumentar el riesgo en presencia de los FR causales y de ahí el término condicional. Los FR "condicionales" son la homocisteína, fibrinógeno, lipoproteína (a), el tamaño de las partículas del C-LDL y la proteína C reactiva ultrasensible. Actualmente se están estudiando "otros nuevos" FR que incluyen la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas,[69,70] dimetilarginina asimétrica,[71] mieloperoxidasa,[72] nitrotirosina[73] y los marcadores de estrés oxidativo;[74] la asociación de estos factores con la ECV precisa su confirmación.

Todas estos FR o parte de ellos deben incluirse entre la batería de exámenes complementarios de que deben disponer los clínicos.[75] Por ello en las tablas 5 y 6 se resumen los mecanismos de acción que se les supone y medios para su determinación. A continuación se examina los FR emergentes más importantes y la evidencia de su asociación con la ECV, ACV y EVP.

1.4.1. HOMOCISTEÍNA

La homocisteína es un aminoácido que porta un grupo tiol y se forma durante el metabolismo de la metionina, un aminoácido esencial. McCully[76] demostró la presencia de ateroesclerosis en niños y adultos jóvenes que padecían defectos genéticos del metabolismo de la homocisteína, como por ejemplo en la homocistinuria por deficiencia de cistationina-βsintetasa. Estos trastornos conlleva unos niveles elevados de homocisteína en plasma (> 100 µmol/L).[77, 78] El trabajo de McCully planteó la posibilidad de que una elevación leve o moderada del nivel de homocisteína en plasma pudiera contribuir a la enfermedad vascular ateroesclerótica. Estas elevaciones del nivel de homocisteína en plasma pueden darse en asociación con el envejecimiento,[79] la menopausia,[80] el hipotiroidismo,[81] los niveles bajos de cofactores vitamínicos en plasma (B6, B12 y el folato),[82] y la insuficiencia renal crónica.[83] La variabilidad genética de las enzimas implicadas en el metabolismo de la homocisteína contribuye a las diferencias interpersonales en el nivel de homocisteína en plasma. Por ejemplo, el polimorfismo 677C®T de la metilentetrahidrofolato reductasa,

una enzima que metaboliza la homocisteína, se asocia con una elevación leve o moderada de los niveles de homocisteína, especialmente en el contexto de un bajo nivel de folato en la dieta.[84] Es posible que casi el 15% de la población blanca sean homocigóticos para este polimorfismo, que por tanto podría ser un determinante importante de los niveles de homocisteína en la población.[85]

Tabla 4

CATEGORÍAS DE FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Convencionales	Predisponentes	Condicionales	Otros
• Tabaquismo • Presión sanguínea elevada • Colesterol LDL elevado • Colesterol HDL bajo • Diabetes mellitus	• Obesidad • Sedentarismo • Antecedentes familiares de ECV precoz • Sexo masculino • Estres	• Homocisteína • Fibrinógeno • Lipoproteína(a) • LDL de pequeño tamaño particular • Proteína C-reactiva	• Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas • Dimetilarginina asimétrica • Mieloperoxidasa • Nitrotirosina • Medidas de estrés oxidativo

Tabla 5

FACTORES DE RIESGO CONDICIONALES: MECANISMOS DEL RIESGO

Factor de riesgo	Mecanismos
Homocisteína	• Aumento de estrés oxidativo • Proliferación del músculo liso vascular • Activación del factor V • Potenciación de la agregación plaquetaria
Fibrinógeno	• Aumento de la viscosidad plasmática • Mayor agregabilidad plaquetaria • Proliferación del músculo liso vascular
Lipoproteína(a)	• Alteración de la fibrinólisis • Depósito de colesterol en las lesiones arteriales • Proliferación celular del músculo liso vascular • Aumento de la producción de ICAM-1 por las células endoteliales
LDL de pequeño tamaño particular	• Aumento de la capacidad para atravesar la pared de la subíntima • Aumento de la unión con proteoglicanos de la íntima • Susceptibilidad a la oxidación • Disminución de la afinidad por el receptor de LDL
Proteína C-reactiva	• Aumento de la producción de factor tisular y PAI-I • Activación del complemento • Menor producción de NO

ICAM-1: molécula I de adhesión intercelular
PAI-I: inhibidor del activador del plasminógeno
NO: óxido nítrico

Tabla 6

METODOLOGÍAS RECOMENDADAS PARA LA DETERMINACIÓN DE FACTORES DE RIESGO CONDICIONALES

Factor de riesgo	Métodos
Homocisteína	• HPLC • ELISA • Espectrometría de masas
Fibrinógeno	• Inmunoensayo • Ensayo funcional basado en el tiempo de coagulación
Lipoproteína(a)	• Electroforesis en geles • Inmunoensayos (ELISA, inmunoturbidimetría) • Medición de la cantidad de colesterol asociado a la lipoproteína (a) mediante electroforesis de lipoproteínas
LDL de pequeño tamaño particular	• Ultracentrifugado analítico • Ultracentrifugado en gradiente de densidad • Electroforesis no desnaturalizante en gel de gradiente • Electroforesis en gel de poliacrilamida • Espectroscopía de resonancia magnética nuclear
Proteína C-reactiva	• Inmunoensayos de alta sensibilidad

1.4.1.1. Evidencia de asociación

Con algunas excepciones, los estudios prospectivos de la relación entre la homocisteína y el riesgo cardiovascular demuestran que la homocisteína está asociada con los accidentes cardiovasculares. Un meta-análisis de 27 estudios encontró que la elevación de la homocisteína (> 15 µmol/L) se asocia con un aumento del riesgo de ECV, de EVP, de ACV, y de tromboembolismo venoso.[86] Una elevación de 5 µmol/L aumentaba el riesgo de ECV tanto como una elevación de 20 mg/dL del nivel de colesterol total. Un meta-análisis más reciente sólo encontró en los estudios prospectivos un aumento discreto del riesgo de ECV debido a la elevación de la homocisteína.[87] Tras corrección por el efecto de los factores de riesgo cardiovascular convencionales, una disminución del 25% del nivel de homocisteína se asociaba con un descenso del riesgo de ECV del 11% y un descenso del riesgo de ictus del 19%. No obstante, el riesgo de ECV debido a niveles altos de homocisteína puede ser mayor en el contexto de la hipertensión y el tabaquismo,[88] la diabetes,[89] o la enfermedad renal crónica.[90]

En el riesgo de ECV parece tener influencia la variabilidad genética de las enzimas que participan en el metabolismo de la homocisteína, lo que sugiere que la homocisteína juega un papel causal en la enfermedad vascular ateroesclerótica. Los estudios que han investigado la asociación de la EC con el polimorfismo 677C®T de la metilentetrahidrofolato reductasa han sido objeto de dos meta-análisis que sugieren que el genotipo TT se asocia con un aumento

discreto pero estadísticamente significativo del riesgo de accidente cardiovascular.[91, 92] En uno de los meta-análisis el riesgo relativo entre genotipos (TT frente a CC) fue de 1,21 [intervalo de confianza del 95% (IC95), 1,06-1,39], y en el otro de 1,16 (IC95 1,05-1,28). El riesgo parecía ser mayor en el contexto de niveles bajos de folato.

1.4.1.2. Implicaciones clínicas

Antes de pensar en tratar unos niveles altos de homocisteína, debería excluirse la deficiencia de vitamina B12. Para una hiperhomocisteinemia leve o moderada, suele ser eficaz 1 mg al día de ácido fólico, solo o combinado con B12 y B6.[82] En los pacientes con fallo renal, a menudo son necesarios dosis mucho mayores de folato, hasta 20 mg, para bajar el nivel de homocisteína.[93] La betaína, un cofactor de la ruta metabólica de la homocisteína, puede ser eficaz en casos pertinaces.[94] En EEUU desde 1996, a los cereales se les ha añadido un suplemento de ácido fólico (140 mg de folato por 100 g de cereales) para reducir la incidencia de defectos del tubo neural. En el Framingham Offspring Study este suplemento se asociaba con una reducción estadísticamente significativa de los niveles de homocisteína, de 10,1 a 9,4 µmol/L.[95] No obstante, Malinow y col. han sugerido que este nivel de suplemento puede ser insuficiente para reducir el riesgo de ECV.[96]

Están a punto de finalizar diversos grandes ensayos controlados aleatorizados iniciados para determinar si reducir el nivel de homocisteína disminuye la incidencia de accidentes cardiovasculares.[97-100] En un caso, el del Vitamin Intervention for Stroke Prevention Trial, los resultados ya se han publicado.[101] En este estudio, a los pacientes con ictus isquémico y un nivel de homocisteína igual o superior al percentil 25 de la distribución en pacientes de ictus norteamericanos, se les asignó al azar un polivitamínico con dosis altas de vitaminas que incluía 2,5 mg de ácido fólico (***n*** = 1827) o un polivitamínico con dosis bajas que incluía 20 µg de ácido fólico (***n*** = 1853). Después de un seguimiento medio de 2 años, en el grupo de dosis alta la disminución media del nivel de homocisteína fue 2 µmol/L mayor que en el grupo de dosis baja, pero no hubo diferencias en cuanto a infarto cerebral recurrente, accidentes coronarios, o mortalidad. No obstante, en el grupo de dosificación baja, el nivel de homocisteína se asociaba con el riesgo de ECV. Es posible que los efectos de reducir el nivel de homocisteína no sean muy grandes, y que para detectarlos sean necesarios estudios con mayor número de pacientes y un período de seguimiento mayor.

1.4.1.3. Perspectivas de futuro

A pesar de las probadas propiedades aterogénicas de la homocisteína queda por determinar si ésta es un factor causal de la enfermedad vascular ateroesclerótica o simplemente un marcador de ella. Troen y col.[102] encontraron que en los ratones genéticamente privados de apolipoproteína E (apoE) resultaba aterogénico un aumento de la ingesta de metionina en la dieta. En este modelo la homocisteína en plasma no era un factor ateró-

genico independiente, y los autores sugieren que la asociación de la homocisteína con la enfermedad vascular podría deberse a un metabolito de la metionina antes que a la homocisteína en sí. Los ensayos prospectivos actualmente en curso para determinar si el ácido fólico reduce la incidencia de accidentes cardiovasculares, puede que no aclaren la relación entre la homocisteína y el riesgo cardiovascular, porque el ácido fólico podría tener efectos beneficiosos independientes de la reducción de los niveles de homocisteína.[103, 104] Entre estos efectos beneficiosos se encuentran sus propiedades antioxidantes y la promoción de óxido nítrico sintetasa endotelial.[103]

1.4.2. FIBRINÓGENO Y FACTORES HEMORREOLÓGICOS

El fibrinógeno es un componente importante de la cascada de la coagulación, es uno de los principales responsables de la viscosidad del plasma, y es también un reactante de fase aguda. El nivel de fibrinógeno en plasma viene determinado en parte por el factor genético,[105] pero los niveles elevados también están asociados con la edad avanzada, la adiposidad, la diabetes y la menopausia.[106] Asímismo, el tabaquismo acarrea una elevación del fibrinógeno plasmático que depende de la dosis y se invierte cuando cesa el hábito.[107] Los afroamericanos tienden a tener niveles más altos que los blancos.[108]

1.4.2.1. Evidencia de asociación

Los resultados de múltiples estudios coinciden en asociar el fibrinógeno con el riesgo de accidentes cardiovasculares. Los niveles de fibrinógeno se asocian con diversos factores de riesgo de ECV convencionales, y cuando estos factores se incluyen en análisis multivariantes la asociación entre el fibrinógeno y la enfermedad cardiovascular queda atenuada pero sigue siendo estadísticamente significativa.[106] Un meta-análisis de seis estudios epidemiológicos prospectivos encontró que el nivel de fibrinógeno se asociaba con episodios posteriores de ECV o ACV.[106] Se encontró que las personas con niveles por encima del segundo tercil tenían un riesgo de enfermedad cardiovascular futura 2,3 veces la de las personas con niveles inferiores al primer tercil. En dos meta-análisis posteriores se confirmó que el riesgo de las personas con niveles basales de fibrinógeno en el tercil superior aproximadamente doblaba el de los individuos con valores en el tercil más bajo.[109]

El fibrinógeno es también un factor de riesgo de EVP,[110] y se incluye en la ecuación de Framingham para estimar el riesgo de claudicación intermitente.[111] Puede que al aumentar el riesgo de ECV el nivel de fibrinógeno interactúe con otros factores. Un nivel elevado de fibrinógeno parece aumentar el riesgo de las personas con colesterol LDL elevado,[112] antecedentes de tabaquismo,[113] hipertensión,[114] o Lp(a) elevada.[115]

1.4.2.2. Implicaciones clínicas

La medición del fibrinógeno podría contribuir a la estimación del riesgo de EC, pero la falta de un ensayo estandarizado ha limitado su empleo para este fin. Por el momento se desconoce si reducir el nivel de fibrinógeno modifica el desenlace clínico. El nivel de fibrinógeno puede disminuir como resultado del ejercicio, de la ingesta de alcohol, y de la cesación del tabaquismo.[108] No deja de ser interesante que los estrógenos reducen el nivel de fibrinógeno, a diferencia de su efecto de aumentar la PCR.[116] Los fibratos disminuyen de forma significativa los niveles de fibrinógeno,[117] pero estas sustancias no son adecuadas para su utilización en ensayos para determinar el efecto de reducir estos niveles, porque al mismo tiempo modifican los lípidos plasmáticos.

1.4.2.3. Perspectivas de futuro

El fibrinógeno participa en los dos procesos centrales de la ateroesclerosis: la inflamación y la trombosis. Se ha demostrado repetidamente su asociación con un riesgo elevado de ECV y con la existencia de ateroesclerosis.[118] La utilidad del fibrinógeno como índice del riesgo de ECV se vería incrementado por el establecimiento de un ensayo normalizado con puntos de corte normalizados, lo que sería tanto más interesante porque el fibrinógeno, en comparación con la PCR, es menos propenso a sufrir alteraciones debidas a estímulos inflamatorios menores, y podría por tanto ser un marcador más específico. Todavía no se dispone de ningún fármaco específico para la disminución del nivel de fibrinógeno. Disponer de tal fármaco permitiría la realización de ensayos controlados aleatorizados para evaluar los efectos sobre los accidentes cardiovasculares de la disminución del nivel de fibrinógeno.

1.4.3. LIPOPROTEÍNA (a)

La lipoproteína (a) (Lp(a)) es una lipoproteína circulante que se parece al colesterol LDL en la composición lipídica de su núcleo y en presentar la apo B-100 como apolipoproteína de superficie. Su particularidad consiste en que una glicoproteína específica, la apo(a), se encuentra unida a la apo B-100 mediante un enlace disulfuro.[119] La apo(a) es una proteína glicosilada semejante al plasminógeno, y se compone de varios ***kringle*** unidos a un dominio proteasa inactivo.[120] Se desconoce la función fisiológica de la Lp(a), aunque se ha planteado la posibilidad de un papel en la cicatrización.[121] Los niveles plasmáticos de Lp(a) varían ampliamente de unas personas a otras, generalmente no guardan relación con los de otras lipoproteínas y apolipoproteínas,[122] y parecen estar determinados en gran parte por herencia.[123] Parece que el riesgo de accidente cardiovascular es mayor cuando el nivel plasmático de Lp(a) supera los 20 ó 30 mg/dL.[124] No se conocen mecanismos no genéticos que regulen los niveles séricos de Lp(a), aunque estos niveles están elevados en pacientes con insuficiencia renal, síndrome nefrótico, o diabetes, y en mujeres menopáusicas. En los

niveles de Lp(a) influye la etnia del individuo: la mediana entre los afroamericanos es mayor que entre los blancos,[125] posiblemente a causa de una mayor transcripción del gen ***apo(a)*** o una mayor secreción de apo(a).[126]

1.4.3.1. Evidencia de asociación

Distintos estudios de casos y controles transversales y retrospectivos han señalado la Lp(a) alta como factor de riesgo de ECV. En la mayoría de los estudios retrospectivos, se encontraron niveles plasmáticos de Lp(a) más altos en pacientes con ECV que en los controles. Una Lp(a) alta era la dislipidemia más común en las familias en las que al menos un miembro de la familia tenía ECV precoz (edad < 60 años).[127] Distintos estudios prospectivos encontraron que la Lp(a) alta se asociaba con la aparición posterior de accidentes cardiovasculares.[128-130] En cambio, en el Physicians' Health Study el nivel de Lp(a) no permitió predecir los accidentes coronarios.[131] En un meta-análisis reciente de 27 estudios prospectivos que siguieron a 5000 individuos durante un promedio de 10 años, se llegó a la conclusión de que un nivel alto de Lp(a) constituye un factor independiente de riesgo de accidentes coronarios futuros.[132] Los individuos con Lp(a) basal en el tercio superior de su distribución corrían un riesgo de accidente coronario un 60% mayor que los del tercio inferior.

Las contradicciones en los datos provenientes de los estudios prospectivos pueden deberse a diferencias entre las metodologías empleadas para determinar la Lp(a), y a la posibilidad de que las distintas isoformas de la apo(a) podrían no tener todas la misma potencia aterogénica. La Lp(a) alta podría ser más aterogénica tratándose de una apo(a) pequeña (< 22 repeticiones del ***kringle*** 4) que de una apo(a) más grande.[133] Entre los afroamericanos es menos probable que entre los blancos que los niveles altos de Lp(a) estén asociados con las isoformas pequeñas de apo(a),[134] lo que podría explicar por qué una asociación entre la Lp(a) alta y un mayor riesgo de EC no siempre se ha observado en este grupo étnico.[125] En un estudio de Paultre ***et al.***[135] se observó, tanto entre hombres afroamericanos como hombres blancos, una asociación significativa entre un nivel alto de Lp(a) de apo(a) pequeña y la extensión angiográfica de enfermedad coronaria.

El riesgo derivado de los niveles altos de Lp(a) podría depender del contexto debido a posibles interacciones entre la Lp(a) y factores de riesgo convencionales. En un grupo de personas de avanzada edad, la Lp(a) alta resultó ser un predictor independiente de ictus y de muerte por enfermedad vascular para los hombres pero no para las mujeres.[136] El riesgo de ECV puede aumentar supra-aditivamente en pacientes con Lp(a) alta y colesterol HDL bajo.[137] No obstante, no se observó tal interacción en el Framingham Offspring Study.[138] En un estudio de 788 hombres asintomáticos de 35 a 65 años de edad, seguidos durante 10 años, la Lp(a) alta se asociaba con un mayor riesgo de EC sobre todo en aquellos que tenían el colesterol LDL alto, el colesterol HDL bajo, e hipertensión.[139]

1.4.3.2. Implicaciones clínicas

El uso generalizado de la Lp(a) para la evaluación del riesgo de EC se ha visto frustrado por la falta de un ensayo estandarizado y por las pocas opciones terapéuticas para tratar la Lp(a) alta. La medición de la Lp(a) puede resultar de utilidad para los pacientes con EC precoz o antecedentes familiares de EC precoz, o para los que desarrollan EC en ausencia de factores de riesgo convencionales.[122] Puesto que la variabilidad del nivel de Lp(a) del individuo es muy pequeña, puede que sólo sea necesario medirlo una vez.[122] Si se detecta un nivel alto, puede que sea justificado aconsejar y someter a pruebas a otros miembros de la familia. La detección de niveles altos de Lp(a) en un paciente con EC o con riesgo de desarrollar EC podría ser una indicación para la aplicación de una terapia más agresiva, y podría motivar al paciente para modificar sus hábitos de vida.[140]

El tratamiento farmacológico de la Lp(a) alta es difícil, siendo la aféresis la técnica terapéutica más eficaz para rebajar el nivel de Lp(a).[141] Las estatinas no lo rebajan.[142] Por otra parte, puede que rebajar los niveles de LDL disminuya la aterogenicidad de la Lp(a). Maher ***et al.***[143] encontraron que en pacientes con niveles altos tanto de colesterol LDL como de Lp(a), la progresión angiográfica de la enfermedad coronaria y los accidentes coronarios eran menores cuando se rebajó el colesterol LDL sin modificar el nivel de Lp(a). Los estrógenos disminuyen la concentración de Lp(a) en plasma,[144] y un análisis de los datos del Women's Health Study encontró que los estrógenos incidían favorablemente en los accidentes cardiovasculares en las mujeres con Lp(a) alta.[145] Se ha demostrado que las hormonas masculinas también reducen los niveles de Lp(a),[146] como asímismo la niacina, tanto sola[147] como combinada con la neomicina[148] o con una estatina.[149] Se ha descrito que el gemfibrozil[150] y los ácidos grasos β[151] también disminuyen el nivel de Lp(a), pero son necesarios más estudios para confirmarlo. Ningún estudio ha demostrado que rebajar el nivel de Lp(a) conlleve una reducción del riesgo de accidente cardiovascular.

1.4.3.3. Perspectivas de futuro

Es preciso desarrollar e implantar un ensayo estandarizado para la medición de la Lp(a). Recientemente, un grupo de trabajo recomendó un ensayo que es insensible a la heterogeneidad de la apo(a).[152] Por otra parte, un ensayo mejorado que aportara información sobre el tamaño de las isoformas de la Lp(a) podría alcanzar un mayor rendimiento predictor, y al mismo tiempo arrojar más luz sobre el papel de la Lp(a) en la aterogénesis. Aún no se dispone de fármacos específicos para rebajar el nivel de Lp(a). Para ello se está investigando estrategias novedosas como la estimulación selectiva de receptores de hormonas tiroideas[153] y el uso de inhibidores de la formación de enlaces disulfuro.[154]

1.4.4. EL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS DE LA LDL

Las partículas de LDL varían tanto en tamaño como en densidad. Se han descrito dos fenotipos distintos: el tipo B, en el que predominan las partículas de LDL pequeñas y densas, y el tipo A, con una mayor proporción de partículas grandes.[155] Las partículas de LDL pequeñas tienden a coexistir con un nivel alto de triglicéridos y un nivel bajo de colesterol HDL. A esta característica, que con gran frecuencia se hereda, se le ha llamado "dislipidemia aterogénica".[155,156] La LDL de partícula pequeña se asocia con otros varios factores de riesgo cardiovascular, entre ellos el síndrome metabólico, la diabetes mellitus de tipo 2, y la hipertrigliceridemia posprandial.[157, 158]

1.4.4.1. Evidencia de asociación

Distintos estudios retrospectivos han demostrado que la LDL de partícula pequeña se asocia con un mayor riesgo de ECV.[159-162] No obstante, estos estudios no establecen de forma clara si este riesgo añadido es independiente de las anomalías lipoproteicas coexistentes. Los estudios prospectivos no se ponen de acuerdo sobre el tamaño de las partículas de LDL como factor de riesgo independiente. Un estudio de casos y controles del Stanford Five-City Project demostró que el tamaño de las partículas de LDL está inversamente relacionado con la ECV, pero que esta asociación desaparece al ajustar por la razón C-total / C-HDL.[163] En el Physicians' Health Study, la LDL de partícula pequeña se asociaba con un mayor riesgo de infarto de miocardio, pero esta asociación desapareció al ajustar por los triglicéridos.[164] Por otra parte, en el Quebec Cardiovascular Study,[165] los hombres con diámetro de partícula de LDL en el primer tercil de la distribución corrían un riesgo de ECV 3,6 veces mayor que los hombres del tercer tercil, y en este estudio esta relación persistía al ajustar por los niveles de C-LDL, C-HDL, y triglicéridos.

1.4.4.2. Implicaciones clínicas

El que la medición del tamaño de las partículas de LDL contribuya a la predicción de ECV en un paciente determinado es algo que precisa de clarificación por estudios clínicos y epidemiológicos futuros. Aunque existe una correlación significativa entre el tamaño de partícula de la LDL y los niveles de triglicéridos en plasma, es posible que haya pacientes con el fenotipo de partícula pequeña que no tengan los triglicéridos altos.[166] Un posible uso para la medición del tamaño de partícula es como ayuda para la toma de decisiones respecto a la elección de un agente hipolipemiante. Se ha demostrado que los fibratos[167] y la niacina[168] aumentan el tamaño de partícula de la LDL, pero no se sabe si los pacientes de alto riesgo con LDL de partícula pequeña se beneficiarían de la combinación de alguna de aquellas sustancias con una estatina. Las estatinas apenas influyen en el tamaño de las partículas de LDL, siendo su efecto primario la reducción de su número.[169]

1.4.4.3. Perspectivas de futuro

El clínico dispone de múltiples pruebas de laboratorio que aportan información sobre el tamaño de partícula y la composición de la LDL, pero serán necesarios grandes ensayos prospectivos que comparen estas pruebas en cuanto a su valor predictivo en la evaluación de riesgo. Medir el contenido lipídico de distintas subfracciones de la LDL definidas por su tamaño de partícula podría posiblemente aportar una información adicional que contribuyese a la evaluación de riesgo. Williams ***et al.***[170] encontraron que únicamente la fracción de LDL de menor tamaño de partícula tenía relación significativa con la progresión de la ateroesclerosis coronaria. Resta por establecer la utilidad de medir tanto el tamaño como el número de las partículas de LDL. Se necesitan más estudios para determinar los efectos de terapias farmacológicas y no farmacológicas sobre el tamaño de las partículas de LDL, y si estas terapias influyen en el desenlace posterior en ensayos clínicos.

1.4.5. LA PROTEÍNA C-REACTIVA

Ya que actualmente no se dispone de marcadores específicos de la inflamación de la placa ateroesclerótica, en su lugar se ha estudiado los marcadores circulantes de la inflamación sistémica. Entre éstos se incluyen marcadores "próximos" como las citoquinas, marcadores "distales" como las moléculas de adhesión celular (que se exponen sobre las células endoteliales "activadas" por las citoquinas), y los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y la proteína amiloide A sérica.[171] Las citoquinas y las moléculas de adherencia celular están directamente involucradas en la respuesta inmunitaria, pero la fiabilidad de los ensayos para medirlas no es óptima. El marcador de la inflamación que más se ha estudiado es la proteína C-reactiva, que ha resultado ser un predictor independiente de accidente cardiovascular en los pacientes asintomáticos.[172, 173] La PCR está presente en los individuos sanos a concentraciones bajas (de aproximadamente 1 mg/L), aumenta durante los primeros momentos de la respuesta de fase aguda, alcanza un máximo durante los primeros días (su nivel puede aumentar unas 1000 veces), y a los 8 ó 10 días ha vuelto a su nivel basal.[174]

1.4.5.1. Evidencia de asociación

En los últimos años, diversos estudios prospectivos han relacionado el nivel basal de PCR con el riesgo de accidentes cardiovasculares futuros. En el Multiple Risk Factor Intervention Trial, la PCR alta se asociaba con un mayor riesgo de ECV,[175] aunque esta relación sólo se detectó en los fumadores. En el Physicians' Health Study – un estudio prospectivo de clínicos aparentemente sanos de sexo masculino – el nivel basal de PCR indicaba el riesgo de sufrir IMA, ACV y EVP en el futuro.[172, 176] El riesgo de accidentes futuros asociado con la PCR era independiente tanto de los factores de riesgo convencionales como de la Lp(a), el fibrinógeno, y la homocisteína. En un estudio de casi 28.000 mujeres asintomáticas de edad media 54,7 años, seguidas durante un tiempo medio de 8 años, los valores de PCR superiores al cuarto quintil se asociaban con el doble de

riesgo de ECV.[173] La PCR era indicador de riesgo incluso cuando se ajustaba por la puntuación de riesgo Framingham y la presencia de síndrome metabólico.[177-179] No obstante, en un estudio de casos-controles en el que participaron 2459 pacientes con IMA o que murieron por ECV y 3969 controles, y que surgió de un estudio prospectivo de 18.569 individuos, Danesh ***et al.***[180] encontraron que los niveles de PCR del tercil superior se asociaban con una oportunidad relativa (***odds ratio***) modesta de 1,45 frente al tercio más bajo; y en un segundo estudio que acompañó al anterior, un meta-análisis de estudios que relacionaban los niveles de PCR con accidentes coronarios, se señaló una oportunidad relativa similar, y que la PCR sólo supuso una mejoría discreta en la evaluación de riesgo respecto a los métodos convencionales. Como predictor, la PCR era inferior a los FR convencionales como la elevación del C-total o el tabaquismo, por lo que el riesgo debido a la elevación de la PCR pudo sobrevalorarse en estudios anteriores.

1.4.5.2. Implicaciones clínicas

Las pautas orientativas elaboradas conjuntamente por la American Heart Association y los Centers for Disease Control and Prevention sugieren que las mediciones de PCR podrían ser de utilidad para aquellos pacientes que, de acuerdo con la ecuación de Framingham, soportan un riesgo mediano de accidente coronario futuro.[181] Ante un nivel elevado de PCR, la actitud terapéutica inicial debería ser la de modificar los hábitos del paciente: reducción de peso, instauración de una dieta baja en grasas, cese del hábito de fumar, y la práctica regular del ejercicio físico. Recientemente se ha descrito que una dieta alta en esteroles de origen vegetal, en proteína de soja, en fibra viscosa y en almendra, dió lugar a una reducción del nivel de PCR similar a la lograda con la lovastatina a una dosis de 20 mg/día.[182] También se ha asociado una disminución de la PCR con el consumo moderado de alcohol,[183] y el nivel de PCR es rebajado por las estatinas,[184,185] por los fibratos,[186] y por el aceite de pescado.[187]

1.4.5.3. Perspectivas de futuro

Los mecanismos de la asociación entre la PCR y los accidentes coronarios permanecen sin aclarar. Recientemente, se han atribuido diversas propiedades aterogénicas a la PCR. Sin embargo, los niveles de PCR no guardan relación significativa con la extensión de la ateroesclerosis coronaria,[188,189] y por tanto podrían reflejar la inflamación e "inestabilidad" de la placa antes que su extensión.[190] En un estudio de cohorte retrospectivo, Park ***et al.***[191] encontraron que la evaluación conjunta de la PCR y del calcio de arteria coronaria (una medida indirecta de la extensión de la placa ateroesclerótica coronaria) predecía mejor los accidentes cardiovasculares que cualquiera de estas dos variables por sí sola. Esta observación tendría que confirmarse en un estudio prospectivo.

Si el nivel de PCR reflejase la actividad de la placa ateroesclerótica, se esperaría que guardara relación con el tiempo transcurrido antes de producirse un accidente coronario. Tracy[192] ha sugerido que los síndromes isquémicos podrían estar precedidos por un período de "inestabilidad" de duración variable, durante el cual la inflamación y la trombogenicidad de la placa

estarían aumentadas. En el Physicians' Health Study, los niveles de PCR predecían los accidentes coronarios en los hombres de mediana edad, sin que se constataran indicios de ninguna interacción con el tiempo entre medición y accidente.[172] No obstante, parece que sí se da una relación temporal en los pacientes de avanzada edad, en quienes el nivel de PCR predice los eventuales accidentes que se presentan dentro del año de la extracción de sangre mejor que los que se presentan más tarde.[193] En el estudio de Danesh ***et al.***[180] la PCR era mejor predictor de los accidentes coronarios sobrevenidos dentro de los 10 años de la inclusión del paciente en el estudio, que de los sobrevenidos posteriormente. La discrepancia entre los resultados sugiere que la relación de la PCR con la ateroesclerosis puede variar con la edad del individuo.

1.4.6. OTROS FACTORES DE RIESGO: FACTORES HEMORREOLÓGICOS

Además de los citados factores emergentes siguen describiéndose otros FR entre los que cabe destacar por su importancia los factores hemorreológicos. Etimológicamente el término hemorreología procede del griego (raima: sangre, rheos: fluir), por lo que la hemorreología puede definirse como la ciencia concerniente al estudio del comportamiento del flujo sanguíneo (células y plasma) y de su interacción entre sí y con las paredes vasculares.[194] La resistencia del flujo viene impuesta por una parte por la geometría del vaso, y por otra parte por la viscosidad de la sangre; ésta es una propiedad multifactorial que viene modulada fundamentalmente por el número de hematíes, su agregabilidad y deformabilidad, y por la viscosidad del plasma, dependiente en gran medida del fibrinógeno; así mismo, el fibrinógeno influye considerablemente en la agregación eritrocitaria. El aumento del hematocrito, del fibrinógeno y de la agregabilidad eritrocitaria, y la disminución de la deformabilidad eritrocitaria aumenta la viscosidad sanguínea, la cual al enlentecer el flujo favorece el desarrollo de la aterosclerosis.[195,196]

El estudio de los mecanismos patogénicos de la trombosis como FR de las complicaciones de la aterosclerosis ha estado dirigido fundamentalmente a los aspectos bioquímicos e histológicos del endotelio vascular así como a los marcadores de hipercoagulabilidad. En las últimas dos décadas se ha comenzado a investigar el papel que las alteraciones del flujo sanguíneo (alteraciones hemorreológicas) pueden jugar en la patogenia de la enfermedad tromboembólica. Este hecho ha estado condicionado por el desarrollo recientemente de aparatos automatizados capaces de medir con sencillez, rapidez y reproducibilidad los determinantes hemorreológicos más relevantes: viscosidad sanguínea, viscosidad plasmática, deformabilidad eritrocitaria y leucocitaria y agregabilidad eritrocitaria.

Los estudios epidemiológicos recientes han demostrado que la viscosidad plasmática es aisladamente un parámetro que tiene poder predictivo de evento cardiovascular. Existen evidencias clínicas suficientes, que indican que los procesos aterotrombóticos se asocian a alteraciones hemorreológicas definidas como ocurre en la isquemia miocardiaca, cerebral o enfermedad oclusiva periférica. De la misma forma, las trombosis que se producen en el área

venosa, tienen su punto de partida en los "pockets" de las válvulas, donde el estasis sanguíneo es máximo, y la velocidad de cizallamiento mínima, favoreciendo la formación de agregados eritrocitarios. Tanto la estructura de estos trombos venosos como su localización en dichas zonas, sugiere una fuerte relación de la trombosis venosa profunda con las alteraciones del flujo sanguíneo. Adicionalmente el análisis de los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, indican que el estasis es el factor predisponente más relevante.

En los procesos aterotrombóticos en general, la gravedad del cuadro clínico se correlaciona con la magnitud del déficit reológico. Asimismo se ha observado que en tales situaciones clínicas, la viscosidad plasmática sanguínea, el fibrinógeno, la deformabilidad y agregabilidad eritrocitaria, así como el recuento leucocitario tienen valor pronóstico. Algunos autores han sugerido que las alteraciones hemorreológicas que caracterizan a los procesos isquémicos agudos, son un mero epifenómeno. En cambio los estudios retrospectivos han demostrado que dichas alteraciones persisten después de 5 años de acaecido un IMA. Avalando esta última hipótesis está el hecho, de que en los estudios epidemiológicos la viscosidad plasmática y el fibrinógeno incrementados están presentes años antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas de isquemia[196-197]

Con independencia de que las alteraciones reológicas sean la consecuencia, ó estén patogenicamente vinculadas a la enfermedad aterotrombótica, el mantenimiento adecuado del flujo sanguíneo es primordial, ya que los vasos ateroscleroso exhaustos no son subsidiarios de dilatarse más para conseguir una perfusión tisular adecuada. A la vez, la mejora del flujo sanguíneo dificulta la progresión del proceso trombótico instaurado.

Desde un punto de vista terapéutico, las alteraciones hemorreológicas, pueden ser abordadas por diferentes vías cuya finalidad común es disminuir la viscosidad sanguínea, aumentar el flujo y mejorar la perfusión tisular. Los tres pilares fundamentales de la terapia hemorreológica se basan en la disminución del hematocrito mediante hemodilución normo o hipervolémica, disminución de las proteínas plasmáticas y utilización de drogas que mejoren la deformabilidad eritrocitaria. Existen pocos datos, y a veces contradictorios, sobre la influencia de fármacos hipolipemiantes en los parámetros hemorreológicos.[198] Los únicos que claramente modifican el fibrinógeno son los fibratos. [199]

Hay pocos trabajos efectuados en pacientes pediátricos que estudien los factores hemorreológicos. Entre ellos es de destacar los efectuados por Jay ***et al*** [199] en niños afectos de hipercolesterolemia familiar, y estudios en niños obesos.[200-203] En estas poblaciones sí se encuentran alteraciones en algunos parámetros hemorreológicos, aunque no siempre sean los mismos y de intensidad similar. Alguna de estas diferencias puede ser debida a que los métodos analíticos utilizados, que han cambiado considerablemente en los últimos años, no son los mismos en cada uno de los estudios citados. Por ello se precisan más estudios que profundicen en los FR hemorreológicos, que si bien son aceptados unánimemente por la comunidad científica, su importancia en población pediátrica está por elucidar.

JUSTIFICACIÓN Y PROPÓSITO DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN Y PROPÓSITO DEL ESTUDIO

La Justificación del tema objeto de la tesis esta relacionado con mi actividad profesional en la Unidad de Nutrición y Metabolopatías del Hospital Infantil Universitario La Fe de Valencia de la que soy responsable desde el año 1983. El Hospital Infantil Universitario La Fe de Valencia es el hospital pediátrico terciario de referencia de la Comunidad Valenciana. Esta circunstancia me ha permitido recibir un numero muy importante de pacientes pediátricos con patología relacionada con el objeto de esta tesis, con lo que hemos logrado disponer de una de las casuísticas mas importantes de España, y poder desarrollar no solo estrategias preventivas y terapéuticas, sino también el desarrollo de un ambicioso programa de investigación, reflejado en numerosas publicaciones tanto nacionales como internacionales de amplia difusión.

Desde el inicio de mi ejercicio profesional, he establecido una colaboración profesional y científica con la Unidad de Investigación en Nutrición y Desarrollo Humano de Galicia del Departamento de Pediatría de la Universidad de Santiago de Compostela, Hospital Clínico Universitario. He participado en numerosos Congresos, Reuniones y Simposios Científicos organizados por el Departamento de Pediatría en Santiago de Compostela, y miembros de esta Unidad, han realizado estancias de formación y ampliación de estudios en mi Unidad. Así mismo durante 5 años colabore, como secretario, con el Profesor Dn. Rafael Tojo Sierra, en el Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría, del que él era Presidente. Todo ello ha sido un estimulo muy importante para que decidiera esta Tesis Doctoral bajo la dirección del Prof. R. Tojo en el Departamento de Pediatra de la Universidad de Santiago de Compostela.

Desde el inicio, mi actividad se centró en la asistencia e investigación clínica de las patologías que se consideraban emergentes en los países desarrollados, y cuya prevalencia iba en aumento tal como se constató en un Comentario Editorial publicado en Anales Españoles de Pediatría.[204] Entre estas patologías predominantes están la hipercolesterolemia y la obesidad, en cuyo estudio la citada Unidad de Nutrición y Metabolopatías ha sido uno de los centros pioneros en España. Por ello el objetivo del actual proyecto de tesis es aportar la experiencia acumulada a lo largo de estos veinticinco años, resaltando las investigaciones realizadas para la valoración clínica de los pacientes afectos de hipercolesterolemias primarias y de obesidad.

Con respecto a las hipercolesterolemias primarias se ha realizado numerosas revisiones que se han ido actualizando sobre la importancia, repercusiones, métodos diagnósticos y bases fisiopatológicas para el tratamiento dietético[205-210] y farmacológico.[211-213] Con la experiencia adquirida en el control de más de cuatrocientos pacientes se ha publicado los resultados obtenidos con el tratamiento dietético[214-216] y farmacológico realizados en la propia Unidad[216-220] y en un estudio multicéntrico internacional. [221]

Así mismo, con respecto a la obesidad se ha ido publicando revisiones sobre la importancia y repercusiones a corto y largo plazo,[222-228] así como los resultados obtenidos en diferentes

aspectos de su tratamiento.[229-231] Estos resultados se han publicado cuando se ha sistematizado el tratamiento en sus diferentes aspectos, y ha supuesto la inclusión de más de trescientos pacientes.

Los conocimientos adquiridos en el diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar y de la obesidad han mostrado que ambas tienen unas alteraciones bioquímicas que pueden identificarse ya en la edad pediátrica y que son los FR emergentes ya citados. Por ello se ha profundizado en el estudio de estos pacientes con el fin de establecer el posible riesgo de ECV, ACV y EVP para etapas más avanzadas de la vida. En concreto los FR emergentes en los que se ha realizado los estudios de investigación han sido sobre la lipoproteína (a), el fibrinógeno y otros factores hemorreológicos y hemostáticos, y sobre la homocisteína.

La detección de estos FR puede ayudar a definir el riesgo individual de ECV, ACV y EVP, ayudar a establecer la posible fisiopatología de estos procesos y tomar decisiones preventivas y terapéuticas.

Dos estudios muy recientes, uno de 276835 niños escolares daneses, de 7-13 años de edad, en los que se determina a esa edad su IMC, se valoró la relación del mismo con el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria (ECC) cuando fueron adultos (>25 años de edad). Se demostró que el riesgo de cualquier evento fatal o no fatal de ECC, se asocia positivamente con el IMC de los niños de 7-13 años y de las niñas de 10-13 años. La asociación es lineal para cada edad y el riesgo se incrementa a lo largo de la distribución del IMC. El otro estudio, valora el efecto de la obesidad en la adolescencia (año 2000) en la prevalencia de la obesidad y de la ECC de adultos en el año 2020, es decir a los 35 años de edad. En el 2000, un 16,7% de los niños y un 15,4% de las niñas son obesos y la proyección cuando tengan 35 años, es que 30-37% de los hombres y 34-44% de mujeres serán obesos y la prevalencia de ECC, debe incrementarse en un 5-16%. En este incremento no es ajeno el perfil lipídico ya que por cada unidad de incremento del IMC hay un aumento de los niveles de LDL y una disminución de HDL. [232-233]

Dado que tanto las anomalías lipídicas como la obesidad en niños tienden a persistir de adultos, la epidemia de riesgo cardiovascular aumentada en niños puede pronto florecer en una epidemia de enfermedad cardiovascular prematura.[234] En este contexto, toma relevancia el concepto de "anormalidades de lípidos de alto riesgo", relacionado con las condiciones primarias o secundarias asociadas a anormalidades lipídicas extremas o condiciones con un "alto riesgo esencial de enfermedades cardiovasculares", en donde las anormalidades severas de lípidos pueden exacerbar este riesgo aún más[235]. La aparición de nuevos factores de riesgo aterogénico incrementa la posibilidad de aceleración del proceso desde la niñez. Por todo ello la iniciación de una prevención pediátrica desde el nacimiento y una intervención terapéutica enérgica desde la niñez en las más situaciones severas de obesidad y dislipemia, está totalmente justificada tanto por el beneficio que supone para ambas patologías, como para prevenir, lentificar o revertir la progresión de la aterosclerosis y sus consecuencias de morbimortalidad cardiovascular en la edad adulta. [232-234, 236]

MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

3. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

La descripción detallada de las características de los pacientes, de la metodología utilizada en la determinación de los parámetros bioquímicos así como los estudios estadísticos utilizados se especifica en cada artículo. Se aportan los siguientes estudios:

3.1. ESTUDIOS SOBRE HOMOCISTEÍNA

3.1.1. CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE HOMOCISTEÍNA: RELACIÓN CON LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE ÁCIDO FÓLICO Y CON EL POLIMORFISMO 677C→T DE LA 5,10-METILENOTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA

- An Esp Pediatr 2002; 56: 409-415

  Estudio de los polimorfismos de la homocisteína en niños y adolescentes, y en 105 de sus progenitores.

ORIGINALES

Concentración plasmática de homocisteína: relación con los niveles plasmáticos de ácido fólico y con el polimorfismo 677C → T de la 5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa

J. Dalmau Serra[a], B. Ferrer Lorente[b], V. Modesto Alapont[c], M. Guillén Domínguez[d], R. Vázquez Gomis[a], D. Corella Piquer[d], M.ªL. Cabello Tomás[e] y A.M.ª García Gómez[e]

[a]Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil La Fe. [b]Centro de Atención Primaria de Alaquás. [c]Unidad de Reanimación Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. [d]Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Valencia. [e]Laboratorio de Metabolopatías. Departamento de Biopatología Clínica. Hospital Infantil La Fe. Valencia.

(An Esp Pediatr 2002; 56: 409-415)

Antecedentes

El aumento moderado de la homocisteína plasmática en niños se ha relacionado con infartos cerebrales y trombosis venosas y con los antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura (ECP). La determinación de homocisteína en la infancia y el estudio de los factores que determinan su concentración podría ser importante para la prevención primaria de la ECP.

Objetivo

Detectar algún caso de hiperhomocistinemia y valorar su relación con la concentración plasmática de ácido fólico y el polimorfismo 677C → T de la 5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR).

Métodos

Se ha estudiado mediante la regresión lineal múltiple la relación entre la concentración plasmática de homocisteína, la del ácido fólico y los tres genotipos de la mutación 677C → T de la MTHFR en 127 niños de entre 2 y 18 años y 105 de sus progenitores.

Resultados

La concentración de homocisteína (mediana) fue de 5,00 y 8,00 µmol/l en los niños y sus progenitores, respectivamente. Los valores plasmáticos de ácido fólico se encontraban todos en el rango de la normalidad. La prevalencia de los tres genotipos en los niños fue de 32,3% para el genotipo CC, 42,5% para el CT y 15,7% para el TT. La concentración de homocisteína era significativamente mayor con el genotipo TT (p = 0,018). En la regresión lineal múltiple se encontró un efecto directo positivo de la edad (b = 0,029; p = 0,001) y negativo del genotipo TT (b = –3,886; p = 0,002) sobre la concentración de homocisteína. El coeficiente de regresión de la concentración de ácido fólico aunque de signo negativo, no alcanzó significación estadística.

Conclusiones

No se ha encontrado ningún caso de hiperhomocistinemia. Al valorar la homocisteína hay que tener en cuenta la edad y en caso de existir la mutación 677C → T, los valores plasmáticos de ácido fólico. Sería conveniente determinar la homocisteína en los niños de mayor edad con antecedentes familiares de aterotrombosis y con otros factores de riesgo para la ECP.

Palabras clave:

Homocisteína. Ácido fólico. Metilenotetrahidrofolato reductasa.

TOTAL PLASMA HOMOCYSTEINE LEVELS. RELATIONSHIP WITH PLASMATIC FOLIC ACID LEVELS AND 677C → T POLYMORPHISM OF 5,10-METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE

Background

Moderately increased plasma homocysteine (Hcy) in children has been associated with stroke and venous

Correspondencia: Dr. J. Dalmau Serra.
Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.
Correo electrónico: jdalmaus@ono.com

Recibido en diciembre de 2001.
Aceptado para su publicación en enero de 2002.

thrombosis and with a parental history of cardiovascular disease (CVD). Evaluation of Hcy concentrations during childhood and study of the factors determining its concentrations could play an important role in the primary prevention of CVD.

Objective

To detect cases of hyperhomocystinemia and to examine the association between Hcy levels and plasma folic acid levels and 677C → T polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR).

Methods

The relationship between plasma Hcy levels, plasma folic acid levels, and the three genotypes of 677C → T MTHFR polymorphism was investigated in 127 children (aged 2-18 years) and in 105 parents by multiple linear regression.

Results

The median Hcy levels were 5.00 μmol/l in the children and 8.00 μmol/l in the parents. Plasma folic acid levels were normal in all of the patients. The prevalence of the three genotypes in the children was 32.3% for the CC genotype, 42.5% for the CT genotype and 15.7% for the TT genotype. Hcy concentrations were significantly higher in children with the TT genotype (p = 0.018). Multiple linear regression revealed a positive direct effect of age (b = 0.029, p = 0.002) and a negative effect of genotype TT (b = 3.886, p = 0.002) on Hcy concentration. Hcy concentration was inversely correlated with folic acid levels but this correlation did not reach statistical significance.

Conclusions

No cases of hyperhomocystinemia were found. To evaluate Hcy, age and plasma folic acid levels have to be taken into account in case there is a 677C → T mutation. Hcy concentrations should be determined in older children with a family history of atherothrombosis and other risk factors for premature CVD.

Key words:

Homocysteine. Folic acid. Methylenetetrahydrofolate reductase.

INTRODUCCIÓN

La homocisteína es un aminoácido sulfurado formado a partir de la metionina. Su concentración depende tanto de factores genéticos como el sexo o los déficit enzimáticos congénitos, como de factores ambientales: el aporte y niveles plasmáticos de ácido fólico y vitamina B_{12}, la función renal o el consumo de café y tabaco, etc. La causa genética más frecuente de hiperhomocistinemia moderada es la presencia de la mutación 677C → T de la 5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Los sujetos con esta mutación presentan el 50% menos de actividad enzimática, y esto provoca un aumento moderado de la homocisteína en situaciones en las que hay un nivel plasmático de ácido fólico por debajo del normal, lo que condicionaría un riesgo de enfermedad coronaria prematura (ECP)[1], aunque la presencia de la mutación por sí sola no parece aumentar el riesgo[2].

En la actualidad existen numerosos datos epidemiológicos que sugieren que las elevaciones moderadas de homocisteína constituyen un factor de riesgo independiente de enfermedad cerebrovascular, coronaria y periférica prematura[3-7], aunque persiste la controversia sobre si el aumento observado es causa o efecto de la enfermedad vascular[5]. Ciertos estudios muestran un aumento de la concentración de homocisteína en niños con antecedentes familiares de muertes prematuras por causas cardiovasculares[8,9], así como en niños que padecieron trombosis venosas[10] e infartos cerebrales[11,12] por lo que su determinación en la infancia, así como el estudio de los factores que influyen en su concentración podría ser importante para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

El objetivo del estudio fue determinar la existencia en un grupo de pacientes en edad pediátrica de algún caso de hiperhomocistinemia de causa genética o dietética, y valorar la asociación entre la concentración plasmática de homocisteína y la de ácido fólico, así como su relación con el polimorfismo 677C → T de la enzima MTHFR.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se han estudiado 127 niños y adolescentes, 70 varones y 57 mujeres, de entre 2 y 18 años y 105 de sus progenitores. Cincuenta y tres de estos niños eran controlados en la unidad de nutrición con el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar y los restantes se reclutaron como grupo control de otras consultas, siendo niños sin trastornos del colesterol. Ninguno de los pacientes padecía obesidad o enfermedad renal. Todos los sujetos participaron de manera voluntaria en el estudio tras informarles de la naturaleza de éste. Se trata de un estudio observacional analítico de corte.

Se obtuvieron los valores plasmáticos de ácido fólico por quimioinmunofluorescencia y el aporte dietético fue realizado por las dietistas de la unidad mediante el recuento dietético de 24 h durante 3 días aplicando el programa informático Sanutrin®, validado en otros estudios[13]. Se determinó la concentración de lípidos sanguíneos por los métodos descritos previamente[14]. Para determinar la homocisteína se obtuvieron muestras en condiciones de ayuno por punción venosa en tubos Vacutainer® que contenían 5,4 mg de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (K_2). La primera muestra fue inmediatamente refrigerada en hielo y se utilizó el enzimoinmunoanálisis Axis® Homocysteine (Axis Biochemical ASA) que permite la posibilidad de automatización y el estudio de grandes series de muestras[15,16]. La segunda muestra se utilizó para aislar el ADN genómico de los leucocitos y analizar el polimorfismo 677C → T mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y posterior análisis de los polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP)[17].

Métodos estadísticos

Se ha utilizado el programa estadístico SPSS para Windows versión 9.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill.). Para describir la muestra, si las variables eran continuas y cumplían criterios de normalidad (Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Liliefors o Shapiro-Wilks, $p > 0,05$) se han usado las medias y la desviación estándar e intervalo de confianza (IC) al 95% de las medias poblacionales, y, en caso contrario, las medianas y rangos. Las proporciones se expresan con el IC 95% exacto calculado con la macro "Intervalo de confianza exacto y aproximado de una proporción" para SPSS (J.M. Doménech y R. Granero ©1999). Todos los tests de significación fueron de dos colas y se eligió como criterio de significación estadística el de $p < 0,05$.

Para el análisis bivariante, se han utilizado el test de la t de Student-Fisher y de ANOVA para comparar medias de variables normales, las pruebas no paramétricas de Mann-Withney y de Kruskal-Wallis para variables continuas no normales, y el test de la chi cuadrado (χ^2) para el estudio de las proporciones.

Para estudiar la relación entre la concentración plasmática de homocisteína y la de ácido fólico se ha utilizado la regresión lineal múltiple mediante el método de "introducción por pasos". Se han incluido las interacciones que demostraron significación estadística, y las variables que se describen en la bibliografía como factores de confusión en dicha relación: la edad y el genotipo homozigoto TT del polimorfismo de la MTHFR[18-23]. Siguiendo el criterio de la "regla jerárquica"[24], se han incluido además las variables cuya interacción con el nivel plasmático de ácido fólico resultó ser estadísticamente significativa. Se consideró criterio de significación estadística una $p < 0,05$. El modelo final fue el más parsimonioso de los posibles, y su validez se examinó empleando el diagnóstico estándar de los residuales[24].

RESULTADOS

La edad media (desviación estándar, DE) es de 10,45 (3,47) años (IC 95%, 9,79-11,12). Existe un aumento progresivo de la homocisteína en relación con la edad ($p = 0,000$) (fig. 1).

La concentración de homocisteína en los dos grupos estudiados se observa en la tabla 1. No existieron diferencias en función del sexo y tampoco entre el grupo de niños hipercolesterolémicos y los que no lo eran, por lo que la muestra se ha analizado conjuntamente. La concentración plasmática de homocisteína era significativamente superior en el grupo de progenitores respecto al grupo pediátrico ($p = 0,000$); ningún niño alcanzó cifras por encima del percentil 95 (P_{95}) y entre los progenitores tres tenían cifras de homocisteína por encima de 15 µmol/l (fig. 2).

La ingesta media (DE) de ácido fólico fue de 124,97 (60,73) µg/día (IC 95%: 110,15-139,78 µg/día). El 93,8% de los niños no cumplen las RDA –Aporte Dietético Recomendado– para la ingesta de ácido fólico (200-400 µg/día, según edad) y el 92,3% no cumplen las EAR –Requerimientos medios estimados– (160-330 µg/día, según

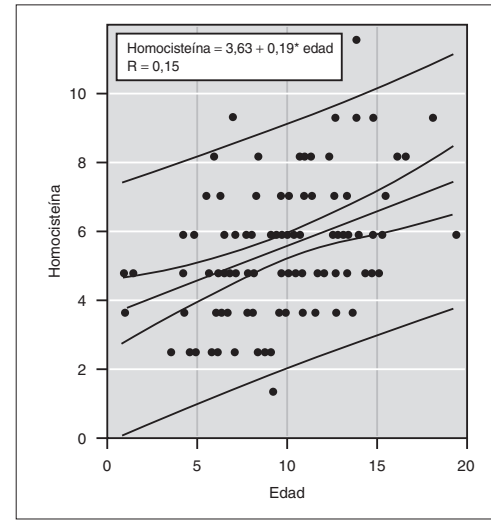


Figura 1. *Regresión lineal de la concentración de homocisteína en relación con la edad.*

TABLA 1. **Concentración de homocisteína en niños y sus progenitores**

	Número	Mediana (µmol/l)	Límites (µmol/l)
Niños	118	5,00	2-11
Progenitores	98	8,00	2-25

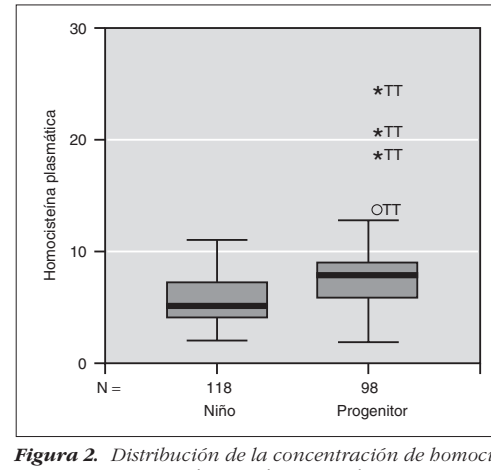


Figura 2. *Distribución de la concentración de homocisteína en el grupo de niños y de progenitores.*

TABLA 2. **Prevalencia de la mutación 677C → T de la MTHFR**

	Niños		Progenitores	
	Prevalencia	IC 95%*	Prevalencia	IC 95%
Genotipo CC	32,3% (41)	24,26-41,15	34,3% (36)	25,29-44,18
Genotipo CT	42,5% (54)	33,79-51,60	42,9% (45)	33,24-52,89
Genotipo TT	15,7% (20)	9,89-23,7	17,1% (18)	10,49-25,73

*Los intervalos de confianza de las prevalencias se han calculado sobre el número total de niños (n = 127) y progenitores (n = 105).
IC 95%: intervalo de confianza al 95%.
MTHFR: 5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa.

TABLA 3. **Distribución de la concentración de homocisteína en relación con el genotipo de la mutación 677C → T de la MTHFR**

	Homocisteína (μmol/l)	
	Mediana	
	Niños	Progenitores
Genotipo CC	5,00	7,00
Genotipo CT	5,00	8,00
Genotipo TT	6,00	8,00

*Kruskall Wallis genotipo TT frente a CT y CC–p = 0,018.
**Kruskall Wallis genotipo TT frente a CT y CC–p = 0,008.
MTHFR: 5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa.

TABLA 4. **Modelo de regresión múltiple que predice la concentración plasmática de homocisteína en función de la concentración plasmática de ácido fólico**

	Coeficiente b	p	IC 95% de β
Constante	3,687	0,007	1,093 a 6,281
Genotipo TT	–3,886	0,002	–7,181 a –0,592
Edad	0,290	0,001	0,127 a 0,454
$Fólico_p$	–0,100	0,137	–0,234 a 0,034
$Fólico_p \times$ Genotipo TT*	0,403	0,007	0,118 a 0,689

*La interacción entre el ácido fólico plasmático y el genotipo TT se representa en el modelo mediante el término $fólico_p \times$ genotipo TT, que resultó estadísticamente significativo. El modelo es válido únicamente para valores de ácido fólico y homocisteína dentro del rango de la normalidad.
$Fólico_p$: concentración de ácido fólico plasmático.
IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

edad)[25]. La concentración de ácido fólico fue de 9,30 ng/ml (mediana) con un rango de 3,4-20,0 ng/ml. No encontramos ningún niño con cifras por debajo de los límites de normalidad (3-5 ng/ml)[26]. Tampoco encontramos relación entre la ingesta y la concentración plasmática de ácido fólico ($R^2 = 0,07$; p = 0,610).

Se determinó el genotipo del polimorfismo 677C → T de la MTHFR en 115 niños y en 99 progenitores. La prevalencia de los tres genotipos para niños y progenitores respectivamente fue: 32,3/34,3% para el genotipo CC, 42,5/42,9% para el CT, y 15,7/17,1% para los homozigotos TT (tabla 2). La concentración plasmática de homocisteína en función del genotipo se presenta en la tabla 3, siendo la del genotipo TT significativamente mayor respecto a los otros dos, tanto en niños como en progenitores.

Modelo de regresión lineal múltiple

En la tabla 4 se muestra el modelo de regresión lineal múltiple que predice la concentración plasmática de homocisteína. La edad tiene un efecto directo positivo y el genotipo homozigoto TT tiene un efecto puro directo negativo sobre ésta, y actúan de variables confundidoras de la relación estudiada. Existe una interacción estadísticamente significativa (p = 0,007) entre la concentración plasmática de ácido fólico y el genotipo TT, que se representa en el modelo mediante el término producto: nivel plasmático de ácido fólico × genotipo TT. El coeficiente de regresión de la concentración plasmática de ácido fólico, aunque de signo negativo, no alcanzó significación estadística (p = 0,137), pero permaneció en el modelo final atendiendo al criterio de la regla jerárquica.

Para una determinada edad y genotipo, el efecto predicho por el presente modelo de la variación en la concentración plasmática de ácido sobre la de la homocisteína se expresa por la ecuación:

$$\Delta\,[\text{Hcy}] = \Delta\,[\text{Fólico}]_p \times (0{,}4 \times \text{Genotipo TT} - 0{,}1)$$

De tal forma que si el sujeto tiene el genotipo TT (genotipo TT = 1) la variación en la concentración plasmática de homocisteína [Hcy] será 0,3 veces la variación en la concentración de ácido fólico $[\text{Fólico}]_p$, pero si el sujeto tiene el genotipo CT o CC (genotipo TT = 0), el efecto será inverso aunque mucho menor:

$$(-0{,}1) \times \Delta\,[\text{Fólico}]_p$$

Dado que en la muestra estudiada los valores plasmáticos de ácido fólico y de homocisteína se encuentran dentro de los límites normales, el modelo sólo es aplicable en estas condiciones y explica el 40% de la variación en la concentración plasmática de homocisteína ($r^2 = 0,403$; F = 5,727, p < 0,05 ANOVA).

DISCUSIÓN

La concentración de homocisteína en la población pediátrica de la que se ha informado en otros trabajos oscila entre 4,9 y 6,3 μmol/l[8,9,19,27,28], cifras muy similares a las encontradas en nuestra muestra, cuya mediana de 5,00 μmol/l es prácticamente idéntica a la encontrada por Osganian et al[20] que obtienen una mediana de 4,9 μmol/l en una muestra de 3.321 niños en Estados Unidos[20]. Las diferencias entre las distintas series pueden estar motivadas por factores dietéticos, genéticos (mutaciones) así como metodológicos en el análisis de las muestras[28]. No se ha en-

contrado ningún niño con cifras de homocisteína por encima del P_{95}[19,20,27]. En el grupo de adultos estudiado la concentración de homocisteína es ostensiblemente mayor: 8 µmol/l (mediana) con un rango entre 2 y 25 µmol/l lo cual concuerda con el aumento debido a la edad[19,20,22,29].

Se conoce que la prevalencia de los tres genotipos del polimorfismo de la 5-MTHFR es diferente en función del área geográfica en la que se realice el estudio, debido a la heterogeneidad genética de las distintas poblaciones respecto a esta mutación[30,31]. En nuestro estudio la prevalencia de la forma homozigota TT fue del 15,7 % en los niños y del 17,1 % en los adultos (v. tabla 2), cifras que se encuentran dentro de los márgenes dados por otros autores que oscilan entre el 8 y el 10 %[9,10,32] y el 17,3 % del estudio de Delvin et al[21] en un grupo de niños canadienses de origen francófono. En nuestro país, Cardó et al[11] concluyeron en un trabajo anterior con 28 niños una prevalencia para el genotipo TT del 14,3 % muy parecida a la nuestra.

La concentración de homocisteína, tanto en niños como en adultos, es significativamente mayor en los que tienen el genotipo TT respecto a los otros dos grupos (tabla 3), lo cual coincide con lo encontrado por otros investigadores[1,10,22,33]. En el grupo de los niños, ningún caso superó las cifras de homocisteína consideradas normales[19,20,27,28]. Sin embargo, sí hemos encontrado entre los adultos tres sujetos con cifras por encima de 15 µmol/l, todos ellos con genotipo TT (v. fig. 1).

Al igual que la mayoría de los autores[8,11,20,22,27,29], hemos observado una correlación negativa entre los niveles plasmáticos de ácido fólico y la concentración sérica de homocisteína, aunque en nuestro estudio esta asociación no alcanzó significación estadística. Pensamos que la principal explicación de ello es el tamaño de la muestra con la que se estimó el modelo completo: sólo 51 niños tenían valores en todas y cada una de las 4 variables del modelo estadístico más parsimonioso. Estudios epidemiológicos con muestras mucho mayores han demostrado claramente esta relación[8,20,22,29].

La asociación entre el genotipo TT y la hiperhomocistinemia moderada, con cifras ya consideradas de riesgo, está descrita en situaciones de ácido fólico en sangre bajo[34]. Nosotros no la hemos encontrado, pero en nuestra muestra ningún niño tenía niveles de ácido fólico por debajo de lo normal. Cardó et al[11] tampoco encuentran esta relación y tampoco ellos tienen niños con niveles de fólico anormales. Sin embargo, en el estudio realizado por Delvin et al[21] encontraron seis sujetos con cifras de homocisteína por encima del P_{95}, de los cuales cuatro tenían niveles de ácido fólico por debajo del P_5 y dos por debajo del P_{25}, tres de los niños eran homozigotos TT y un cuarto era heterozigoto CT. Por otra parte, los seis sujetos tenían edades comprendidas entre los 14 y los 18 años, es decir, que en la hiperhomocistinemia parece influir no sólo el genotipo y la concentración plasmática de ácido fólico, sino también y de forma importante la edad. Igualmente, Tonstad et al[9] encuentran esta asociación, aunque no muestran datos sobre los niveles de ácido fólico. Hay que tener en cuenta al comparar entre estudios las posibles diferencias metodológicas en la determinación de la homocisteína y los diferentes hábitos dietéticos de los distintos países[28].

Hemos encontrado un efecto de interacción sobre la homocisteína, entre la presencia del genotipo homozigoto TT y los valores plasmáticos de ácido fólico ($b = 0{,}403$; $p = 0{,}007$). Saw et al[22] han descrito ya esta interacción. Según estos autores, cuando los niveles de ácido fólico se encuentran por encima del P_{50}, el genotipo de la MTHFR no tiene efecto sobre la concentración de homocisteína; por el contrario, cuando el ácido fólico se encuentra por debajo, el genotipo TT se asocia con un incremento de aproximadamente el 30 % respecto a los genotipos CT y CC[22]. De esta forma, parece que cuando existe suficiente sustrato para la MTHFR (el 5-metilenotetrahidrofolato es la forma circulante de ácido fólico más abundante y el principal donante de grupos metilo para la remetilación de la homocisteína[35], aunque exista un déficit parcial en la actividad enzimática en la vía de la remetilación, la metabolización de la homocisteína puede seguir funcionando. Esto explicaría la ausencia de hiperhomocistinemia en los niños de nuestra muestra, ya que todos ellos tenían niveles de ácido fólico en el rango de la normalidad. Nuestro modelo indica además que el principal efecto de la concentración de ácido fólico se produce a través de la interacción con el genotipo TT. En ausencia de esta mutación, su efecto es de mucha menor entidad clínica.

Como han demostrado numerosos estudios realizados en adultos y en niños[18,19,21,22,28,29,36] la edad tiene una correlación positiva con la homocisteína, pero además es un factor confundidor en la relación entre ésta y el ácido fólico, ya que la homocisteína aumenta con la edad ($R^2 = 0{,}15$; $p = 0{,}000$) y los valores de ácido fólico son dependientes de ésta ($R^2 = 0{,}091$; $p = 0{,}037$), principalmente condicionados por la variación del aporte con la edad[26].

Respecto a la ingesta de ácido fólico, llama la atención que la mayoría de los niños no cumplen las RDA ni las EAR para ambas vitaminas[25]. El 40 % de los niños son controlados por la dietista y por lo tanto aconsejados nutricionalmente, lo cual pone de manifiesto que los niveles sanguíneos no se corresponden bien con la ingesta reflejada en las encuestas dietéticas como se afirma en el Third National Health and Nutrition Examination Survey (NANHES III)[37] y sugiere la dificultad de alcanzar estas altas ingestas recomendadas.

Por una razón también de escasez de muestra no pudimos incluir en el modelo la concentración de vitamina B_{12} para así estudiar su efecto.

En conclusión, para valorar la concentración de homocisteína hay que tener en cuenta siempre la edad y el ge-

notipo TT como determinantes de ésta y la concentración plasmática de ácido fólico que actúa a través de su interacción con el genotipo TT. Puesto que el estudio del polimorfismo de la MTHFR muestra que el genotipo TT es más frecuente en niños con antecedentes familiares de ECP[9] y en niños con accidentes cerebrovasculares[11], es conveniente su estudio en pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular. En nuestro trabajo no hemos encontrado ningún niño con valores de homocisteína considerados patológicos, por lo que creemos que sería conveniente determinarla únicamente en aquellos niños de alto riesgo y de mayor edad (hipercolesterolemia familiar grave, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, etc.), así como en aquellos que hayan padecido trombosis venosas o infartos cerebrales. Por otro lado, ya que el nivel de ácido fólico es determinante en el caso de tener la mutación 677C → T, hay que insistir en las recomendaciones dietéticas dirigidas a mantener los niveles de ácido fólico normales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nygard O, Vollsset SE, Refsum H, Brattström L, Ueland PM. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. J Intern Med 1999; 246: 425-454.

2. Wilcken DEL, Brattström L. Mild hyperhomocysteinemia: Vitamin supplementation or not [carta]. Am J Clin Nutr 2001; 74: 271-272.

3. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 1998; 338: 1042-1050.

4. Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine as novel risk factor for atherosclerosis. Curr Opin Cardiol 1999; 14: 283-291.

5. Scott JM. Homocysteine and cardiovascular risk. Am J Clin Nutr 2000; 72: 333-334.

6. Ueland PM, Refsum H, Beresford SAA, Vollsset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. Am J Clin Nutr 2000; 72: 324-332.

7. Brattström L, Wilcken DEL. Homocysteine and cardiovascular disease: Cause or effect? Am J Clin Nutr 2000; 72: 315-323.

8. Tonstad S, Refsum H, Sivertsen M, Christophersen B, Ose L, Ueland PM. Relation of total homocysteine and lipids levels in children to premature cardiovascular death in male relatives. Pediatr Res 1996;40: 47-52.

9. Tonstad S, Refsum H, Ueland PM. Association between plasma total homocysteine and parental history of cardiovascular disease in children with familial hypercholesterolemia. Circulation 1997; 96: 1803-1808.

10. Koch HG, Nabel P, Junker R, Auberger K, Schobess R, Homberger A et al. The 677C → T genotype of the common MTHFR thermolabile variant anad fasting homocysteine in childhood venous thrombosis. Eur J Pediatr 1999; 158 (Suppl 3): 113-116.

11. Cardo E, Monros E, Colome C, Artuch R, Campistol J, Pineda M et al. Children with stroke: Polymorphism of the MTHFR gene, mild hyperhomocysteinemia, and vitamin status. J Child Neurol 2000; 15: 295-298.

12. Campistol J, Vilaseca MA, Cardo E. Hiperhomocisteinemia como factor de riesgo para accidentes cerebrovasculares en la infancia. En: Patología molecular de la homocisteína. III Symposium SHS sobre errores congénitos del metabolismo. Barcelona. Ediciones SHS España, 2000; 57-67.

13. Infante D, Tormo R. Risk of inadecuate bone mineralization in diseases involving long-term supresion of dairy products. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30: 310-313.

14. Dalmau J, Vayá A, Martínez M, Blesa L, Aznar J. Nuevos marcadores de riesgo aterogénico: perfil hemorreológico en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar. An Esp Pediatr 1996; 45: 393-397.

15. Shipchandler MT, Moore EG. Rapid fully automated measurament of plasma homocyst(e)ine with the Abbott IMx® Analyzer. Clin Chem 1995; 41: 991-994.

16. Guillén M, García AM, Cabello ML. Cuantificación de homocisteína en plasma: comparación entre un método cromatográfico de alta resolución (HPLC) y un enzimoinmunoensayo. Rev Diag Biol 1999; 48: 48-49.

17. Guillen M, Corella D, Portoles O, Gonzalez JI, Mulet F, Saiz C. Prevalence of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C → T mutation in the Mediterranean Spanish population. Association with cardiovascular risk factors. Eur J Epidemiol 2001; 17: 255-261.

18. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland homocysteine study. JAMA 1995; 274: 1526-1533.

19. Greenlud KJ, Srinivasan SR, Xu J-H, Dalferes E, Myers L, Pickoff A et al. Plasma homocysteine distribution and its association with parental history of coronary artery disease in black and white children. The Bogalusa Heart Study. Circulation 1999; 99: 2144-2149.

20. Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm E, Cutler JA, Feldman HA et al. Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children. Child and adolescent trial for cardiovascular health. JAMA 1999; 281: 1189-1196.

21. Delvin EE, Rozen R, Merouani A, Genest J, Lambert M. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, age, vitamin B_{12}, and folate status on plasma homocysteine in children. Am J Clin Nutr 2000; 72: 1469-1473.

22. Saw S-M, Yuan J-M, Ong Ch-N, Arakawa K, Lee H-P, Coetzee GA et al. Genetic, dietary, and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older chinese men and women in Singapore. Am J Clin Nutr 2001; 73: 232-239.

23. Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Population determinants of homocysteine (ed). Am J Clin Nutr 2001; 73: 499-500.

24. Kleinbaum DE, Kupper LL, Muller KE, Nizam A. Applied regression analysis and other multivariable methods, 3.ª ed. Pacific Grove, CA: Duxbury Press, 1998.

25. Food and Nutrition Board Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B_6, Folate, Vitamin B_{12} and Biotin, and Choline. Washington: National Academy Press, 1998.

26. Fomon SJ, McCormick DB. Vitaminas del grupo B y colina. En: Fomon SJ, ed. Nutrición del lactante, 1.ª ed. Madrid: Mosby/Doyma, 1995; 358-385.

27. De Laet C, Wautrecht JC, Brasseur D, Dramais M, Boeynaems JM, Decuyper J et al. Plasma homocysteine concentrations in a Belgian school-age population. Am J Clin Nutr 1999; 69: 968-972.

28. Vilaseca MA, Moyano D, Ferrer I, Artuch R. Total homocysteine in pediatric patients. Clin Chem 1997; 43: 690-692.

29. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PWF, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinats of plasma total homocysteine concentration in the Framingham offspring cohort. Am J Clin Nutr 2001; 73: 613-621.

30. Franco RF, Araujo AG, Guerreiro JF, Elion J, Zago MA. Analysis of the 677C → T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in diferent ethnic groups. Thromb Haemost 1998; 79: 119-121.

31. Schneider JA, Rees DC, Liu YT, Cleegg JB. Worldwide distribution of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation. Am J Hum Genet 1998; 62: 1258-1260.

32. Tonstad S, Refsum H, Ose L, Ueland PM. The 677C → T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene predisposes to hyperhomocysteinemia in children with familial hypercholesterolemia treated with cholestyramine. J Pediatr 1998; 132: 365-368.

33. Brattström L, Wilcken DE, Ohrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not vascular disease: The result of a meta-analysis. Circulation 1998; 98: 2520-2526.

34. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenehydrofolato reductase, and plasma homocysteine concentrations. Circulation 1996; 93: 7-9.

35. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration. En: Scriver CR, Baeudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7.ª ed. New York: McGraw-Hill, 1995; 1279-1327.

36. Koehler KM, Baumgartner RN, Garry PJ, Allen RH, Stabler SP, Rimm EB. Association of folate intake and serum homocysteine in elderly persons according to vitamin supplementation and alcohol use. Am J Clin Nutr 2001; 73: 628-637.

37. Ford ES, Sowell A. Serun alpha-tocopherol status in the United States population: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiol 1999; 150: 290-300.

3.1.2. DETERMINANTES DE LA CONCENTRACIÓN DE HOMOCISTEÍNA PLASMÁTICA

- An Pediatr (Barc) 2004; 61: 348

  Comentarios prácticos sobre los factores exógenos y genéticos de la homocisteína, a propósito de estudios propios y de otros realizados en España.

Determinantes de la concentración de homocisteína plasmática

Sr. Editor:

La concentración plasmática de homocisteína depende tanto de los factores genéticos como de los dietéticos. La importancia de su determinación en la infancia y el estudio de los factores que condicionan su concentración se deben a que la hiperhomocisteinemia moderada se ha relacionado con el riesgo de padecer trombosis venosas e infartos cerebrales en la infancia[1] y se considera un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en el adulto aunque su relación causal no está bien determinada y persiste la controversia sobre si es causa o efecto[2-4]. Por otra parte, existen trabajos que sugieren la existencia de una relación de la hiperhomocisteinemia en la infancia con el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en la edad adulta y otros que no la encuentran[5,6].

Hemos leído el artículo publicado en su revista por Gutiérrez et al[7] en el que sugieren que la concentración de homocisteína en niños sanos parece depender más de factores exógenos como el ácido fólico que de factores genéticos y creemos conveniente hacer unas consideraciones desde el punto de vista práctico.

Nos parece muy interesante el uso de la concentración de ácido fólico intraeritrocitario por sus ventajas respecto a la determinación del fólico plasmático[7] y por la novedad de su uso, aunque habrá que esperar a tener valores de referencia en la edad pediátrica para poder recomendar su determinación con fines clínicos.

La asociación entre la hiperhomocisteinemia y el genotipo TT de la mutación 677C → T de la metilenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR) está descrita en situaciones de ácido fólico bajo en sangre[8,9]. Estos estudios sugieren que cuando las concentraciones de ácido fólico están por encima del percentil 50 (P_{50}) el genotipo de la MTHFR no tiene efecto sobre la concentración de homocisteína, y, al contrario, cuando el ácido fólico se encuentra por debajo el genotipo TT se asocia con un incremento aproximadamente del 30 % con respecto a los genotipos CT y CC. Parece que aunque exista una deficiencia parcial en la actividad enzimática en la vía de la remetilación, si existe suficiente sustrato, la metabolización de la homocisteína puede seguir funcionando. Esto explicaría la ausencia de hiperhomocisteinemia tanto en la población estudiada por Gutiérrez et al[7] como en la nuestra[10], ya que en todos los casos las concentraciones de ácido fólico están dentro del rango de la normalidad para población pediátrica. Por ello, para valorar de forma adecuada la concentración de homocisteína hay que tener en cuenta además de la edad, el genotipo TT y la concentración plasmática de ácido fólico que actúa a través de su interacción con el genotipo TT[10].

Además, la edad actúa como factor de confusión en la relación entre la homocisteína, el genotipo TT y el ácido fólico, ya que ésta aumenta con la edad, pero el ácido fólico disminuye. En la muestra descrita por Gutiérrez et al[7], más del 50 % de los niños son menores de 5 años y las concentraciones de ácido fólico parecen estar dentro de la normalidad, razón por lo cual tal vez no encuentran la interacción descrita por otros autores[8-10]. Por tanto, creemos que aunque los niveles de ácido fólico son muy importantes y en niños de riesgo hay que insistir en las recomendaciones dietéticas para obtener niveles óptimos, también hay que estudiar en estos niños la presencia del genotipo TT como condicionante de los valores de homocisteína.

Por todo lo expuesto pensamos que la determinación de homocisteína sólo estaría indicada en casos muy determinados:

1. Adolescentes con hipercolesterolemia familiar monogénica con historia familiar de accidentes cardiovasculares precoces y graves.

2. Niños y adolescentes que hayan padecido infartos cerebrales o trombosis venosas de etiología no aclarada.

3. Sospecha de enfermedades metabólicas (homocistinuria, errores innatos del metabolismo de la vitamina B_{12} o de los folatos y anemias atípicas).

B. Ferrer Lorente[a], V. Modesto i Alapont[b] y J. Dalmau Serra[c]

[a]Pediatra. Centro de Salud de Alaquàs. Valencia.
[b]Unidad Cuidados Intensivos Pediátricos.
[c]Unidad de Nutrición y Metabolopatías.
Hospital Infantil La Fe. Valencia. España.

Correspondencia: Dra. B. Ferrer Lorente.
Centro de Salud de Alaquàs.
Pl. Músico Tárrega, s/n. 46970 Alaquàs. Valencia. España.
Correo electrónico: mbferrer571t@cv.gva.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Koch HG, Nabel P, Junker R, Auberger K, Schobess R, Homberger A, et al.The C677T genotype of the common MTHFR thermolabile variant anad fasting homocysteine in childhood venous thrombosis. Eur J Pediatr 1999;158:113-6.

2. Scott JM. Homocysteine and cardiovascular risk. Am J Clin Nutr 2000;72:333-4.

3. Ueland PM, Refsum H, Beresford SAA, Vollsset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. Am J Clin Nutr 2000;72:324-32.

4. Brattström L, Wilcken DEL. Homocysteine and cardiovascular disease: Cause or effect? Am J Clin Nutr 2000;72:315-23.

5. Tonstad S, Refsum H, Sivertsen M, Christophersen B, Ose L, Ueland PM. Relation of total homocysteine and lipids levels in childreen to premature cardiovascular death in male relatives. Pediatr Res 1996;40:47-52.

6. Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm E, Cutler JA, Feldman HA, et al. Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children. Child and adolescent trial for cardiovascular health. JAMA 1999;281:1189-96.

7. Gutiérrez Revilla JI, Pérez F, Tamparillas M, Calvo MT. Influencia de los factores bioquímicos y genéticos en las concentraciones de homocisteína. An Pediatr (Barc) 2004;60:215-21.

8. Delvin EE, Rozen R, Merouani A, Genest J, Lambert M. Influence of methylenetetrahydrrofolate reductese genotype, age, vitamin B_{12}, and folate status on plasma homocysteine in children. Am J Clin Nutr 2000;72:1469-73.

9. Saw S-M, Yuan J-M, Ong Ch-N, Arakawa K, Lee H-P, Coetzee GA, et al. Genetic, dietary, and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older chinese men and women in Singapore. Am J Clin Nutr 2001; 73:232-9.

10. Dalmau J, Ferrer B, Modesto V, Guillén M, Vázquez R, Corella D, et al. Concentración plasmática de homocisteína: relación con los niveles plasmáticos de ácido fólico y con el polimorfismo 677C → T de la 5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa. An Esp Pediatr 2002;56:409-15.

3.1.3. RESULTADOS HOMOCISTEÍNA

La concentración de homocisteína (mediana) fue de 5.00 y 8.00 µmol/L en niños y en sus progenitores, respectivamente. La prevalencia de sus genotipos en los niños es del 32,3% para el CC, 42,5% para el CT y del 15,7% para el TT. La concentración de homocisteína era significativamente mayor con el genotipo TT. En la regresión múltiple se encontró un efecto directo positivo de la edad y negativo del genotipo sobre la concentración de la homocisteína. El coeficiente de regresión de la concentración de ácido fólico, aunque de signo negativo, no alcanzó significación estadística.

Por todo ello, la valoración de la concentración de la homocisteína debe hacerse teniendo en cuenta la edad, el genotipo y la concentración plasmática de ácido fólico.

3.2. ESTUDIOS SOBRE FACTORES HEMORREOLÓGICOS Y FIBRINÓGENO

3.2.1. HEMORHEOLOGICAL CHANGES IN CHILDREN WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

- Clinical Hemorheology 1996; 16: 549-557

  Estudio del perfil lipídico y hemorreológico de 40 pacientes afectos de hipercolesterolemia familiar.

Pergamon

Clinical Hemorheology, Vol. 16, No. 4, pp. 549–557, 1996
Copyright © 1996 Elsevier Science Ltd
Printed in the USA. All rights reserved
0271-5198/96 $15.00 + .00

PII S0271-5198(96)00054-7

HEMORHEOLOGICAL CHANGES IN CHILDREN WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Amparo Vayá, Marcial Martínez, Jaime Dalmau*,
Mª Mar Velert and Justo Aznar
Hemorheology Unit. Department of Clinical Pathology
*Pediatric Nutrition Unit
La Fe Hospital. Valencia, Spain

(Received 27.12.95; accepted 18.06.96)

ABSTRACT

In order to find out whether hemorheological alterations precede the atherosclerotic lesions in familial hypercholesterolemia (FH), we studied the lipidic and hemorheological profile of 40 children (18 males and 22 females) with heterozygous FH but without vascular atherosclerotic lesions demonstrable on a carotid ultrasound doppler-duplex, and in a well-matched control group. When compared with the control group FH children showed increased erythrocyte aggregation both at stasis (EAM_0) (4.9 ± 1.1 vs 3.6 ± 1.0) and at low shear rate (EAM_1) (8.1 ± 1.4 vs 6.9 ± 1.4; $p<0.001$), and increased plasma viscosity (PV) (1.20 ± 0.07 vs 1.16 ± 0.04; $p<0.01$). Other rheological parameters determined, fibrinogen (Fbg) and blood viscosity (BV), did not show any statistical differences.

The fact that erythrocyte aggregation and plasma viscosity are increased in FH children, even without any concomitant statistical increase in fibrinogen, suggests that the dyslipemia itself can contribute to the rheological alterations. On the other hand, the fact that the above mentioned alterations appear prior to the development of the vascular lesion suggests that they could favour the development of the atherosclerotic process.

Key words: Familial hypercholesterolemia, children, rheology, plasma viscosity, erythrocyte aggregation, fibrinogen.

INTRODUCTION

Familial hypercholesterolemia (FH) is known to be associated with a variety of hemorheological alterations (1-6). However, authors disagree as to whether the dyslipemia itself is able to produce these alterations or if they are present only in dyslipemic patients suffering from advanced atherosclerosis (7,8,9). In the first case, the hyperlipemia could contribute to the development of hemorheological alterations, whereas in the second case these alterations would be an epiphenomenon related to the existing atherosclerotic lesions.

The aim of the present study is to ascertain whether hemorheological alterations precede the atherosclerotic lesions in children with FH. For this purpose, a group of children with heterozygous FH but without vascular atherosclerotic lesions demonstrable on a carotid ultrasound doppler-duplex were examined to find out whether they had definits rheological alterations. The existence of such alterations would indicate that they appear prior to the atherosclerotic process.

MATERIAL AND METHODS

Patients

40 children (18 males and 22 females), aged 2-17 years ($x = 10 \pm 3$) who suffered from heterozygous FH were studied. Their nutritional status was normal, with height, weight and body mass index in the 10th-90th percentile of the Spanish growth standards (10). None of the children showed hypertension or alterations of the biochemical profile apart from the lipid disorders, and all secondary causes of hypercholesterolemia were ruled out. The family lipid study, done after two sucessive blood tests one month apart, had yielded cholesterol values of more than 200 mg/dl.

On the basis of their lipid profile and the family study, the patients were diagnosed as heterozygous FH according to the Cortner criteria (11) and those of the National Cholesterol Education Program for children and adolescents (12). Two patients, aged 2 and 4, had a LDL-cholesterol of 336 and 496 mg/dl respectively, with xanthomas; they gave positive results on a test of functional assay of LDL receptors and had a family history of early acute myocardial infarction. All these features are compatible with homozygous familial hypercholesterolemia. When the hemorheological study was done, eleven children were taking ionic interchange resins, two were on statins and one on probucol. The others received diet-based treatment.

The carotid ultrasound doppler-duplex done on all the children was normal.

The control group was made up of 35 healthy volunteers who were age, sex, weight and height matched with the patient group. Their cholesterol levels were below 200 mg/dl. They were recruited from among the children of affected families undergoing screening or from volunteers who were to undergo minor surgery.

Methods

Blood samples were taken from the antecubital vein with the subject seated and without venous occlusion after an overnight fast of 12 h. The first 5 ml of blood were employed for the biochemical and hematological tests and the other 3 ml were for the hemorheological analyses. In accordance with the Committee on Hemorheology Standarization (13), the latter was carried out within the first two hours to avoid deterioration of the rheological properties of the blood. The patients and controls were processed simultaneously.

Plasma lipids. Total serum cholesterol and triglycerides were measured by enzymatic techniques using a Bayer RA 1000 autoanalyzer (Bayer Diagnostic, Tarrytown, New York). HDL cholesterol was measured after precipitation with heparin and manganese (14) and LDL cholesterol was calculated using the Friedewald formula (15). Apo A_1 and apo B were quantified by immunonephelometry (16) using specific antibodies from Beckman (Beckman Instruments, CA, USA). Lp(a) was determined by Elisa enzymoimmunoanalysis (17), using Macra Lp(a), Terumo. Basic hematological parameters were measured in a Sysmex NE 8000 autoanalyzer (TOA Medical Electronics, Kobe, Japan).

Fibrinogen was determined in an ACL-300 autoanalyzer (Instrumentation Laboratory, IL, Milano, Italy). Erythrocyte aggregation at stasis (EAM_0) and at low shear rate of $3s^{-1}$ (EAM_1) was determined in an Erythrocyte MA-1 Aggregometer (18) at an adjusted hematocrit of 40-45 %. Plasma viscosity (PV) was measured in a Fresenius capillary viscosimeter (19) at 37º C. Blood viscosity (BV) at two shear rates ($230\ s^{-1}$ and $23\ s^{-1}$) was determined in a Brookfield DV-II viscosimeter (Stougthon, MA, USA) at 37º C at an adjusted hematocrit of 40-45 %.

The Student's t-test was used to compare the normal controls and hyperlipemic patients. Correlation analysis was carried out by a standard statistical technique (Oxstat, Hewlett Packard).

RESULTS

Table I shows the results of plasmatic lipids, apolipoproteins and Lp(a) in familial hypercholesterolemic children and in the control group. As can be observed, FH children differ significantly ($p<0.001$) in T-cholesterol, LDL and apo B with repect to the control group. There are modest statistical differences ($p<0.05$) in TG and Lp(a) between patients and control group.

Table II indicates the hemorheological parameters in FH children and in the control group. The most relevant hemorheological findings in FH children are a highly significant ($p<0.001$) increase in erythrocyte aggregation both at stasis (EAM_0) and at low shear rate (EAM_1); and an increased PV ($p<0.01$). Although Fbg was higher in FH children than in the control group, the difference was not statistically significant. BV at 230 and $23s^{-1}$ did not differ from those of the control

group. The leucocyte count and the hematocrit did not indicate any statistically significant difference between patients and control group (leucocytes: 6.79 ± 1.56 x 10^9/l; vs: 6.50 ± 1.62 x 10^9 /l; hematocrit: 38 ± 2 %; vs: 39 ± 3 %).

Table I
Mean and SD values for plasmatic lipids, apolipoproteins and Lp(a) (mg/dl) in familial hypercholesterolemic children and in the control group.

	T-Chol	TG	LDL	apoB	$apoA_1$	Lp(a)
FH	280	86	201	176	129	25
n=40	60	63	63	52	29	19
	***	*	***	***	ns	*
CG	160	60	95	81	126	14
n=35	23	22	16	16	18	20

ns: not significant; *: p<0.05; ***: p<0.001
FH: familial hypercholesterolemia; CG: control group

Table II
Mean and SD values for hemorheological parameters in familial hypercholesterolemic children and in the control group.

	Fbg mg/dl	EAM_o	EAM_1	PV cP	$BV230s^{-1}$ cP	$BV23s^{-1}$ cP
FH	271	4.9	8.1	1.20	4.05	6.72
n=40	53	1.1	1.4	0.07	0.78	0.99
	ns	***	***	**	ns	ns
CG	260	3.6	6.9	1.16	4.08	6.59
n=35	40	1.0	1.4	0.04	0.32	0.77

ns: not significant; **: p<0.01; ***: p<0.001
EAM_o: erythrocyte aggregation at stasis; EAM_1: erythrocyte aggregation at $3s^{-1}$; PV: plasma viscosity; BV: blood viscosity.
FH: familial hypercholesterolemia; CG: control group

Table III gives the correlations between the hemorheological and other parameters analyzed and their levels of statistical significance in FH children. As can be observed, Fbg show statistically significant correlations with EA and PV, whereas Chol only correlates with PV.

Table III
Correlations (r) between hemorheological and other parameters in FH children and their statistical significance (p).

	r	p
EAM_o/Fbg	0.375	< 0.01
EAM_1/Fbg	0.417	< 0.01
PV/Fbg	0.281	< 0.05
PV/Chol	0.292	< 0.05
PV/EAM_1	0.439	< 0.01

DISCUSSION

The role played by plasma lipids in the pathogenesis of atherosclerosis has been clearly demonstrated (20). However, it is not clear whether the hemorheological alterations that go along with hyperlipoproteinemia are a mere epiphenomenon or are involved in the development of the atherosclerotic process (2,4,8). Interpretation of the studies carried out (1-6) becomes difficult at this point because in all these studies the FH patients examined are adults, some of whom show clinical signs of ischemia as a result of an advanced vascular atherosclerotic deterioration, which is always associated with certain rheological alterations (21,22). Therefore, the role played by increased lipoproteins in provoking rheological modifications is not clear. In order to avoid the problems presented by adults, we have examined FH children who have not yet developed symptomatic vascular injury. The lipid profile obtained was as to be expected given the patients' pathology, and confirms previous results reported by us (23). The hemorheological results indicate that FH children's lipid profile is altered, with increased plasma viscosity and erythrocyte aggregation both at stasis (EAM_o) and at a low shear rate (EAM_1). While both of these hemorheological parameters depend on fibrinogen (24), they are also affected by the level of plasma lipids (1,25,26,27,28,29). The fact that we did not observe a significant increase in fibrinogen in FH children suggests that the increase in erythrocyte aggregation and in plasma viscosity could partially depend on the lipoproteins. This is also suggested by the significant correlation observed between plasma viscosity and serum cholesterol. These results are in agreement with those of other authors (9) who found that plasma viscosity correlates with both total cholesterol and with apo B regardless of the fibrinogen level, and that in FH patients subjected to LDL apheresis plasma viscosity is more strongly affected by the cholesterol level than by plasma fibrinogen (27). The fact that fibrinogen is not significantly increased in FH children suggests, in turn, the absence of vascular injury for fibrinogen increases when such an injury is present (30).

There was no significant difference between the blood viscosity value of the patients and the controls. At the high shear rates used in our study this parameter basically reflects, in an indirect way, the erythrocyte deformability, which, according to our results, in not altered in FH children. It is not surprising either that the increase in plasma viscosity and

erythrocyte aggregation does not bring with it a simultaneous rise in blood viscosity, due to the lack of sensitivity of blood viscosity to aggregation and plasma viscosity changes when measurements are evaluated at high shear rates (24).

To our knowledge, the only hemorheological study on FH children is Jay's (7), and the author found no significant differences between the patients rheological parameters and those of the controls. Our study showed no significant differences in the fibrinogen level and blood viscosity, but did reveal them for the other parameters. The discrepancies in the results on plasma viscosity in the two studies could be due to differences in methodology, but it is difficult to explain the discrepancy in erythrocyte aggregation, for the same aggregometer and shear rates were used in both studies. It should, however, be noted that the number of patients in the Jay study (n=16) was smaller than in ours (n=40).

The fact that in the present study rheological alterations (increased plasma viscosity and erythrocyte aggregation) are observed in children with familial hypercholesterolemia suggests that these changes are present even when no arterial disease is detected by a carotid ultrasound doppler-duplex. This non-invasive ultrasound method detects small decreases in blood flow (32) and permits recognition of early atherosclerotic lesions at the stage of flat plaques with minimal and asympthomatic obstruction of the lumen (33). However, we cannot rule out the presence of fat striae (34) or an endothelial dysfunction prior to plaque development (35), even though such a dysfunction, if it does indeed exist, should not produce rheological alterations.

An increase in plasma viscosity can induce atherogenesis by increasing shear stress in the vascular endothelium or by promoting interactions between blood components and the artery wall in areas of flow separation (21,31). By the other hand, the increase in erythrocyte aggregation can hinder blood flow in certain areas with little blood flow, thus favoring occlusive phenomena (36), thought to be an etiological factor in myocardial infarction and other thrombotic processes (37,38).

In view of the results obtained we believe that FH children have rheological alterations that are caused by the dyslipemia itself, precede the vascular deteriotation and can contribute to the appearance of atherosclerotic lesion. Additional follow up would be required to prove that rheological alterations (increased erythrocyte aggregation and plasma viscosity) in FH children are associated with subsequent atherosclerosis.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank M.José Sentí and Amparo Romero for their technical assistance with these studies.

REFERENCES

1. LEONHARDT H, ARNTZ HR, KLEMENS UH. Studies of plasma viscosity in primary hyperlipoproteinemia. Atherosclerosis. 28, 29-40, 1977.

2. LOWE G, Mc ARDLE B, STROMBERG P, LORIMER AD, FORBES S, PRENTICE CR. Increased blood viscosity and fibrinolytic activity in type II hyperlipoproteinemia. Lancet.1,472-475, 1982.

3. STOLTZ JF, GAILLARD S, ROUSELLE D, VOISIN P, DROWIN P. Rheological study of blood during primary hyperlipoproteinemia. Clin Hemorheol. 1, 227-232, 1981.

4. JAY RH, RAMPLING MW, BETTERIDGE DJ. Abnormalities of blood rheology in familial hypercholesterolemia: effects of treatment. Atherosclerosis. 85, 249-256, 1990.

5. VAYA A, MARTINEZ M, CARMENA R, AZNAR J. The lipid composition of red blood cells and their hemorheological behavior in patients with primary hyperlipoproteinemia. Clin Hemorheol. 13, 447-457, 1993.

6. VAYA A, MARTINEZ M, SANTOS MT, VALLES J, LLOPIS I, AZNAR J. Lipid peroxides and red blood cell deformability in familiar hypercholesterolemia. Clin Hemorheol. 15, 677-680, 1995.

7. JAY RH, Mc CARTHY SN, RAMPLING MW, BETTERIDGE DJ. Blood rheology and fibrinogen in children with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 91, 117-121, 1991.

8. VAYA A, MARTINEZ M, AZNAR J, GILSANZ A, BARBERA JL. Hemorheological profile in primary hyperlipemic patients with and without ischemic events. Rev Iberoamer Tromb Haemostas. 8, 74-77, 1995.

9. KOENIG W, SUND M, ERNST E, MRAZ W, HOMBARCH V, ULRICH K. Association between rheology and components of lipoproteins in human blood. Circulation. 85, 2197-2204, 1992.

10. HERNANDEZ M, CASTELLET J, NARVAIZA JL, RINCON JM, RUIZ I, SANCHEZ E, SOBRADILLO B, ZURIMENDI A. Curvas y tablas de crecimiento. M. Hernández (eds). En Alimentación Infantil. Madrid. Diaz de Santos. 319-337, 1993 .

11. CORTNER JA, COALES PM, GALLGHER PR. Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood. J Pediatr. 116, 514-519, 1990.

12. National cholesterol education program. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. Pediatrics. 89, (Suppl) 525-584, 1992.

13. Guidelines for measurement of blood viscosity and

erythrocyte deformability.International Committee for standarization in Haematology. Expert panel on blood rheology. Clin Hemorheol, 6, 439-453, 1986.

14. WARNICK GR, ABERS JJ. A comprehensive evaluation of the heparin-manganese precipitation procedure for estimating high density lipoprotein cholesterol. J Lip Res. 19, 65-76, 1978.

15. FRIEDEWALD WT, LEWY IR, FREDRICHSON DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 18, 499-502, 1972.

16. HEUCK CC, SCHLIERF G. Nephelometry of apolipoprotein B in human serum. Clin Chem. 25, 221-226, 1979.

17. LABEUR C, MICHIELS G, BORG J. Lipoprotein(a) quantified by an enzyme linked inmunoabsorbent assay with monoclonal antibodies. Clin Chem. 35, 1380-1384, 1989.

18. SCHMID-SCHONBEIN H, VOLGER E, TEITEL P, KIESEWETTER H, DAVER V and HEILMANN L. New hemorheological techniques for the routine laboratory. Clin Hemorheol. 2, 93-95, 1983.

19. JUNG F, ROGGENKAMP HG, SCHNEIDER R and KIESEWETTER H. Das Kapillarschlauch-Plasmaviskosimeter ein neues Messgerät zur Quantifizierung der Blutplasmaviskosität. Biomed Technik. 28, 249-252, 1983.

20. ROSS R. The pathogenesis of atherosclerosis. An update. New Engl J Med. 314, 488-500, 1986.

21. LOWE R. Blood rheology in arterial disease. Clin Sci. 71, 137-146, 1986.

22. STUART J, GEORGE AJ, DAVIES AJ, AUKLAND A, HURLOW RA. Haematological stress syndrome in atherosclerosis. J Clin Pathol. 34, 464-467, 1981.

23. DALMAU J, MONTERO C, BRETO M. Dificultad del tratamiento farmacológico en la hipercolesterolemia familiar heterocigota en pacientes pediátricos. An Esp Pediatr. 40, 209-214, 1994.

24. LOWE G.D.O. Blood viscosity, lipoproteins and cardiovascular risk. Circulation. 85, 2329-2331, 1992.

25. SEPLOWITZ AH, CHIEN S, SMITH FR. Effects of lipoproteins on plasma viscosity. Atherosclerosis. 38, 89-95, 1981.

26. VAYA A, MARTINEZ M, CARMENA R, AZNAR J. Red blood cell aggregation and primary hyperlipoproteinemia. Thromb Res. 72, 119-126, 1993.

27. SCHUFF-WERNER P, SCHUTZ E, SEIDEL D. LDL-cholesterol, an underestimated determinant of plasma viscosity? Clin Hemorheol. 9, 525 (abstrast), 1989.

28. RUHENSTROTH-BAUER G, MOSSMER G, OTTL J, KOENIG-ERICH S, HEINEMANN G. Heigly significant negative correlations between erythrocyte aggregation value and serum value concentration of high density lipoprotein cholesterol in a sample from a normal population and in patients with coronary heart disease. Eur J Clin Invest. 17, 275-279, 1987.

29. RAZAVIAN SM, ATGER V, GIRAL M, CAMBILLAU M, DEL-PINO M, SIMON AC, MOATTI J, LEVENSON J. Influence of HDL subfractions on erythrocyte aggregation in hypercholesterolemic men. Arterioscl Thromb. 14, 361-366, 1994.

30. ERNST E. Plasma fibrinogen-an independent cardiovascular risk factor. J Int Med. 227, 365-372, 1994.

31. LOWE GDO. Blood viscosity and cardiovascular disease. Thromb Haemostas. 67, 494-498, 1992.

32. PUJIA A, RUBBA P, SPENCER MP. Prevalence of plaques and stenoses detectable by echo-Doppler examination in the femoral arteries of an elderly population. Atherosclerosis. 105, 201-208, 1994.

33. SCHUSTER HM, KRONER KK, KELLER C, SPENGEL FA, WOLFRAM G, ZOLLNER N. Atherosclerosis of the carotid arteries documented by Duplex Scan as a predictor of coronary artery disease in familial hyperlipidemias. Klin Wschr. 65, 34-39, 1987.

34. STARY HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. Arteriosclerosis. (Suppl I) 9, 19-31, 1989.

35. CELERMAJER DS, SORENSEN KE, GOOCH VM, SPIEGELHALTER DJ, MILLER OI, SULLIVAN ID, LLOYD JK, DEANFIELD JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 340, 1111-1115, 1992.

36. CHIEN S, SUNG LA. Physico chemical basic and clinical implications of red cell aggregation. Clin Hemorheol. 7, 71-92, 1987.

37. STOLTZ JF, DONNER M. Erythrocyte aggregation. Experimental approaches and clinical implications. Intern Angiol. 6, 193-201, 1987.

38. TANAHASHI N, GOTOH I, TOMITA M, SHINOHARA T, TERAYAMA Y. MIHARA B, OTHA K, NARA M. Enhanced erythrocyte aggregability in occlusive cerebro-vascular disease. Stroke. 20, 1202-1207, 1989.

3.2.2. NUEVOS MARCADORES DE RIESGO ATEROGÉNICO. PERFIL HEMORREOLÓGICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

- An Esp Pediatr 1996; 45: 393-397

  Estudio de 36 pacientes con hipercolesterolemia (12 con tratamiento farmacológico) y de 35 controles de la misma edad y sexo.

Nuevos marcadores de riesgo aterogénico: Perfil hemorreológico en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar

J. Dalmau Serra[1], A. Vayá Montaña[2], M. Martínez Silvestre[2], L.C. Blesa Baviera[1], J. Aznar Lucea[2]

Resumen. *Objetivo.* Recientes estudios en adultos han demostrado que las alteraciones hemorreológicas son predictivas de enfermedad cardiovascular precoz, pero no es conocido si éstas están asociadas a hiperlipemias o son secundarias a un proceso aterosclerososo establecido, y si aparecen ya en la infancia.

Material y métodos. Se ha estudiado en 36 pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) (2-16 años de edad), 12 de los cuales estaban siendo tratados con colestiramina, y en 35 controles (GC), pareados por edad y sexo, diversos parámetros reológicos.

Resultados. Los pacientes HF tratados con colestiramina no presentaban diferencias significativas en ninguno de los seis parámetros reológicos estudiados con respecto al resto de pacientes, por lo que los resultados del grupo HF se analizan globalmente al compararlos con el GC, existiendo entonces las siguientes diferencias significativas: índice de agregación eritrocitaria en estasis: 5,0 ± 1,2 vs 3,6 ± 1,0 ($p < 0,001$), índice de agregación eritrocitaria a baja velocidad de cizallamiento sanguíneo: 8,1 ± 1,7 vs 6,9 ± 1,4 ($p < 0,001$) y viscosidad plasmática: 1,19 ± 0,11 vs 1,16 ± 0,04 mPa x s ($p < 0,01$). No hubo diferencias significativas en el fibrinógeno plasmático ni en la viscosidad sanguínea a velocidad de cizallamiento de $230s^{-1}$ y a $23s^{-1}$. A los pacientes con HF se realizó Eco-Doppler carotídeo que fue normal, lo que es indicativo de ausencia de lesión de aterosclerosis en estadio de placa fibrosa.

Conclusiones. Estos resultados indican que existen alteraciones hemorreológicas en ausencia de lesión aterosclerosa establecida, asociadas a la hipercolesterolemia y que se manifiestan ya en población pediátrica, por lo que su estudio en pacientes con HF ofrece un nuevo dato para valorar el riesgo aterogénico y sus complicaciones.

An Esp Pediatr 1996;45:393-397.

Palabras clave: Hipocolesterolemia familiar; Niños y adolescentes; Hemorreología; Fibrinógeno; Agregabilidad eritrocitaria; Viscosidad plasmática; Viscosidad sanguínea.

NEW MARKERS OF ATHEROGENIC RISK: HEMORRHEOLOGICAL PROFILE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH FAMILIAR HYPERCHOLESTEROLEMIA

Abstract. *Objective:* Recent studies in adults have shown that hemorrheological alterations are predictive of early cardiovascular disease, but it is unknown if they are related to hyperlipemia or are secondary to an established atherosclerotic process and if they appear during childhood.

Patients and methods: Several rheological parameters have been studied in 36 patients with familiar hypercholesterolemia (FH). These patients were between 2 and 16 years of age and 12 of them were being treated with cholestyramine. Thirty-five controls (CG) were individually matched for age and sex.

Results: The FH patients treated with cholestyramine did not show significant differences in any of the six rheological parameters that were studied when compared to the other patients. Therefore, the results of the FH group were analyzed as a whole when they were compared with the CG. The following significant differences were found: Index of erythrocyte aggregation at stasis 5.0 ± 1.2 vs 3.6 ± 1.0 ($p < 0.001$), index of erythrocyte aggregation at low rate of blood shears 8.1 ± 1.7 vs 6.9 ± 1.4 ($p< 0.001$) and plasma viscosity 1.19 ± 0.11 vs 1.16 ± 0.04 mPA/s ($p<0.01$). There were no significant differences in the plasma fibrinogen nor in the blood viscosity at shear rats of 230/s and 23/s. Carotic echo-doppler was taken in the HF patients which was normal, indicative of the absence of atherosclerosis lesions in the fibrous plaque phase.

Conclusions: These results indicate that there are hemorrheological alterations in absences of established atherosclerotic lesions, which are associated with hypercholesterolemia and that emerge in the pediatric population. Therefore, research in FH patients offers new data to evaluate the atherogenic risk and its complications.

Key words: Familiar hypercholesterolemia. Children and adolescents. Hemorrheology. Fibrinogen. Erythrocyte aggregation. Plasma viscosity. Blood viscosity.

[1]Departamento de Pediatría. [2]Departamento Biopatología Clínica. Hospital «La Fe». Valencia.
Correspondencia: Dr. J. Dalmau. Hospital Infantil «La Fe». Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.
Recibido: Diciembre 1995
Aceptado: Marzo 1996

Introducción

La aterosclerosis se inicia en la infancia y la intensidad de sus alteraciones se correlaciona con la concentración sanguínea de colesterol, que a su vez se correlaciona intensamente con la grasa de la dieta y también con el sedentarismo y la diabetes, que junto a la hipertensión y tabaquismo constituyen los factores de riesgo de desarrollar aterosclerosis y enfermedad coronaria precoz[1]. La importancia de los niveles sanguíneos de colesterol total (C-total) y colesterol de baja densidad (C-LDL) ha llevado a la aceptación de la hipótesis lipídica en la génesis de la aterosclerosis, aunque ésta no excluye la existencia de otros factores de riesgo endógenos y exógenos[2]. De hecho, Ross[3] la ha integrado dentro de un más complejo proceso en el cual los cuatro elementos celulares involucrados en la patogenia de la aterosclerosis (endoteliales, musculares, plaquetas y monocitos-macrófagos) son afectados por sustancias diferentes al C-LDL y que producen el daño endotelial inicial y su posterior progresión. En la actualidad se ha identificado una serie de factores diferentes a los mencionados anteriormente que pueden iniciar o contribuir al desarrollo de la aterosclerosis, algunos compro-

bados con complejas técnicas de laboratorio y otros por evidencias clínico-epidemiológicas. Entre estos factores están: lipoproteína (a)[4-6], homocisteína[5,7,8], apoproteína B[9-11], C-LDL oxidado[12,13], antioxidantes endógenos[14-16], determinadas alteraciones inmunológicas e inflamatorias en la pared vascular[17,18] que conllevan la producción de ciertas sustancias vasoactivas[3,19], factores hemorreológicos[20-22], etc.

En los últimos años diversos estudios epidemiológicos han demostrado que los factores hemorreológicos desempeñan un importante papel en la aterogénesis y en la incidencia de complicaciones tromboembólicas de las enfermedades ateroscleróticas, considerándolos factores predictivos de enfermedad coronaria[23]. Se acepta que en adultos la hipercolesterolemia familiar (HF) cursa con diversas alteraciones hemorreológicas[24-28] aunque no existe acuerdo acerca de si la dislipemia «per se» es capaz de producir dichas alteraciones, o si éstas las presentan solamente aquellos pacientes dislipémicos que ya han desarrollado un proceso aterosclerosos, constituyendo un epifenómeno del mismo[23,25,29].

El objetivo del presente estudio es conocer si la hipercolesterolemia aisladamente modifica la reología sanguínea, y si estas alteraciones aparecen ya en la población pediátrica, por lo que se ha estudiado un grupo de niños y adolescentes afectos de HF sin lesiones ateroscleróticas vasculares demostradas.

Pacientes

Se han estudiado 36 pacientes (V: 17, M: 19) remitidos para estudio de hipercolesterolemia. Sus edades estaban comprendidas entre 2 y 17 años. Todos tenían un estado nutricional normal, con peso, talla e índice de masa corporal entre los percentiles 10 y 90 de las gráficas de crecimiento españolas[30]. El estudio analítico basal (hemograma, SMAC, hormonas tiroideas), así como la tensión arterial, fue normal en todos los casos, descartándose causas secundarias de hipercolesterolemia. Tras comprobar en dos análisis sucesivos con un intervalo de 1 mes cifras de C-total > 200 mg/dl, se procedió al estudio de C-total y fracciones, triglicéridos, apoproteínas A1, B y lipoproteína (a) al paciente, padres y hermanos. En base a estos datos, y junto a los antecedentes en padres, abuelos y tíos de enfermedad vascular precoz y/o dislipemia, los pacientes fueron diagnosticados de HF de acuerdo con los criterios de Cortner y cols.[31] y del National Cholesterol Education Program para niños y adolescentes[1]. Dos pacientes de 2 y 4 años de edad tenían C-LDL de 336 y 469 mg/dl, el primero de ellos con xantomas, test de ensayo funcional de receptores LDL y antecedentes familiares de IMA precoz, compatibles con HF homocigota.

En el momento de realizar el estudio hemorreológico cinco pacientes no recibían aún tratamiento dietético (casos nuevos), 19 recibían tratamiento dietético (con diferentes grados de cumplimiento), durante un período de tiempo entre 3 meses y 5 años, y 12 tomaban, además de la dieta, resinas de intercambio iónico (colestiramina) durante un intervalo de tiempo entre 6 meses y 3 años. A todos los pacientes HF se les practicó Eco-Doppler carotídeo.

Tabla I **Media y desviación estándar (mg/dl) de lípidos plasmáticos, apoproteínas y lipoproteína (a) en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) (n = 36) y grupo control (GC) (n = 35). NS: no significativo**

	HF	*GC*	*p*
C-total	276 ± 69	160 ± 23	< 0,001
Triglicéridos	81 ± 53	60 ± 22	< 0,05
C-LDL	196 ± 49	95 ± 16	< 0,001
Apo B	171 ± 51	81 ± 16	< 0,001
Apo A1	127 ± 23	126 ± 18	NS
Lp(a)	24 ± 18	14 ± 20	< 0,05

El grupo control (GC) estuvo constituido por 35 niños y adolescentes pareados por edad y sexo con los pacientes estudiados. Su tensión arterial e índice de masa corporal eran normales y su C-total < 200 mg/dl. Dieron su consentimiento para efectuar el estudio al tiempo que se les hacía extracción de sangre para estudio preoperatorio de cirugía menor.

Métodos

Las muestras de sangre fueron obtenidas de la vena antecubital, con el paciente sentado y sin oclusión venosa, tras un ayuno de 10-12 horas. Cinco ml de sangre fueron utilizados para los parámetros bioquímicos y hematológicos y otros 3 ml para los estudios hemorreológicos. De acuerdo con el Committee on Hemorheology Standarization[32], la sangre fue procesada en las primeras 2 horas para evitar la deteriorización de las propiedades reológicas. La sangre de los pacientes y de los controles fue procesada simultáneamente.

El C-total y triglicéridos fueron analizados con técnicas enzimáticas usando autoanalizador Bayer RA 1000 (Bayer Diagnostic, Tarrytow, New York). El colesterol de alta densidad (C-HDL) fue medido tras precipitación con heparina y manganeso[33]. El C-LDL fue calculado con la fórmula de Friedewald[34]. Las apoproteínas A1 y B fueron cuantificadas por inmunonefelometría usando anticuerpos específicos de Beckman (Beckman Instruments, CA-USA)[35]. La lipoproteína (a) fue calculada por enzimoinmunoanálisis (ELISA) usando Macro Lp(a), Terumo[36]. Los parámetros hematológicos fueron medidos por el autoanalizador Sysmex NE 8000 (TOA Medical Electronics, Kobe-Japan). El fibrinógeno fue medido en un autoanalizador ACL-300 (Instrumentation Laboratory, IL, Milano-Italy). La agregación eritrocitaria en estasis y a baja velocidad de cizallamiento sanguíneo (3 segundos^{-1}) fue determinada en un agregómetro eritrocitario MA-1[37], previo ajuste del hematócrito a 40-45%. La viscosidad plasmática fue medida en un viscosímetro capilar Fresenius[38], a 37 °C. La viscosidad sanguínea a dos velocidades de cizallamiento (230 segundos^{-1} y 23 segundos^{-1}) fue medida en un viscosímetro Brookfield DV-II (Soughton, MA-USA) a 37 °C previo ajuste del hematócrito a 40-45%.

Tabla II **Media y desviación estándar de los parámetros hemorreológicos de los pacientes con hipercolesterolemia familiar tratados con dieta (n = 24) y con dieta y fármacos (n = 12)**

	Tto. dietético	*Tto. dietético + farmacológico*	*p*
Fibrinógeno (mg/dl)	278 ± 56	269 ± 42	NS
AE0	4,87 ± 1,24	5,04 ± 0,78	NS
AE1	8,20 ± 1,64	8,05 ± 1,04	NS
VP (mPa x s)	1,20 ± 0,05	1,19 ± 0,07	NS
VS $230s^{-1}$ (mPa x s)	4,10 ± 0,28	3,96 ± 0,29	NS
VS $23s^{-1}$ (mPa x s)	6,89 ± 1,00	6,72 ± 0,89	NS

AE0: Indice de agregación eritrocitaria en estasis; AE1: Indice de agregación eritrocitaria a baja velocidad de cizallamiento ($3s^{-1}$); VP: Viscosidad plasmática; VS $230s^{-1}$ y VS $23s^{-1}$: Viscosidad sanguínea a $230s^{-1}$ y a $23s^{-1}$ de velocidad de cizallamiento; NS: No significativo.

Tabla III **Media y desviación estándar de los parámetros hemorreológicos en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) (n = 36) y grupo control (GC) (n = 35)**

	HF	*GC*	*p*
Fibrinógeno (mg/dl)	275 ± 52	260 ± 40	NS
AE0	5,0 ± 1,2	3,6 ± 1,0	< 0,001
AE1	8,1 ± 1,7	6,9 ± 1,4	< 0,001
VP (mPa x s)	1,19 ± 0,11	1,16 ± 0,04	< 0,01
VS $230s^{-1}$ (mPa x s)	4,06 ± 0,81	4,08 ± 0,32	NS
VS $23s^{-1}$ (mPa x s)	6,82 ± 1,10	6,59 ± 0,77	NS

AE0: Indice de agregación eritrocitaria en estasis; AE1: Indice de agregación eritrocitaria a baja velocidad de cizallamiento ($3s^{-1}$); VP: Viscosidad plasmática; VS $230s^{-1}$ y VS $23s^{-1}$: Viscosidad sanguínea a $230s^{-1}$ y a $23s^{-1}$ de velocidad de cizallamiento; NS: No significativo.

Se utilizó la «t» de Student para el estudio de las diferencias entre series desapareadas, considerando significativas las diferencias con $p < 0,05$. El análisis de correlación fue realizado mediante la «r» de Pearson utilizando el paquete estadístico Oxstat, Hewlett Packard.

Resultados

Los pacientes con tratamiento dietético más farmacológico tenían diferencias significativas respecto al resto de pacientes HF en los siguientes parámetros lipídicos: C-total, 239 ± 26 vs 295 ± 60 mg/dl ($p < 0,001$); C-LDL, 179 ± 20 vs 209 ± 43 mg/dl ($p < 0,01$); apoproteína B, 141 ± 25 vs 181 ± 38 mg/dl ($p < 0,001$). Ningún paciente cumplía el objetivo del tratamiento del NCEP[1], esto es, C-LDL < 130 mg/dl, siendo en todos los casos la concentración de C-LDL en el momento de hacer el estudio > 150 mg/dl (percentil > 95), por lo que el análisis comparativo con el GC se realizó utilizando los valores globales de los pacientes HF. En la tabla I se muestran los valores de C-total, triglicéridos, C-LDL, apoproteínas B y A1 y lipoproteína (a). Como puede observarse los pacientes con HF difieren significativamente ($p < 0,001$) en C-total, C-LDL y apo B con respecto al GC.

El Eco-Doppler carotídeo realizado a los pacientes HF fue normal en todos los casos.

Se ha agrupado a los pacientes nuevos (n = 5) con los que recibían tratamiento dietético (n = 19) por no existir diferencias significativas entre sí, y dado que ninguno de los cinco recibía una dieta altamente desequilibrada, y su bajo número no permitió un estudio estadístico más concluyente. No hubo diferencias significativas en los parámetros hemorreológicos de estos 24 pacientes HF con respecto a los que además recibían medicación (n = 12) (Tabla II). Por ello el estudio comparativo con el GC se realizó utilizando los valores globales de los 36 pacientes HF. En la tabla III se muestran los parámetros hemorreológicos de los pacientes HF comparados con GC. Los datos más llamativos son el alto índice de agregación eritrocitaria en estasis y a baja velocidad de cizallamiento en el grupo HF con respecto al GC ($p < 0,001$), así como una mayor viscosidad plasmática ($p < 0,01$). El fibrinógeno, aunque está más elevado en el grupo HF, no alcanza el nivel de significación estadística. No hubo diferencias significativas en los demás parámetros hemorreológicos. Otros parámetros sin significación estadística entre grupo HF y GC fueron: recuento leucocitario, 6.790 ± 1.560 vs 6.500 ± 1.620/mm^3 y hematócrito, 38 ± 2% vs 39 ± 3%.

En el estudio de correlaciones entre los parámetros hemorreológicos y lipídicos en los pacientes HF destaca la correlación existente entre la viscosidad plasmática y la concentración de C-total ($p < 0,05$) y casi significativa con C-LDL ($p = 0,06$). No hubo correlación entre las alteraciones hemorreológicas y otras variables como edad, índice de masa corporal (no había pacientes obesos), etc.

Discusión

La hemorreología estudia el comportamiento y propiedades del flujo sanguíneo y la interacción de los elementos formes entre sí y con la pared vascular. La resistencia al flujo viene impuesta, por una parte, por la geometría del vaso y, por otra, por la viscosidad de la sangre; ésta es una propiedad multifactorial que viene modulada fundamentalmente por el número de hematíes, su agregabilidad y deformabilidad, y por la viscosidad del plasma, dependiente en gran medida del fibrinógeno; asimismo, el fibrinógeno influye considerablemente en la agregación eritrocitaria. El aumento del hematócrito, del fibrinógeno y de la agregación eritrocitaria, y la disminución de la deformabilidad eritrocitaria aumenta la viscosidad sanguínea, la cual al enlentecer el flujo favorece el desarrollo de la aterosclerosis. Por ello diferentes parámetros hemorreológicos como la viscosidad plasmática y el fibrinógeno son considerados como factores independientes de riesgo de enfermedades cardiovasculares[22,23].

El papel que los lípidos plasmáticos juega en la patogenia de la aterosclerosis está bien establecido[3]. Sin embargo, no está aclarado si las alteraciones hemorreológicas halladas en enfermos dislipémicos anteceden o actúan conjuntamente con las alteraciones lipídicas[23,25,27]. La interpretación de los estudios realizados en este sentido es difícil puesto que han sido efectuadas en adultos con HF, algunos de ellos con manifestaciones clínicas de isquemia y en fase avanzada de deterioro aterosclerosos vascular, que por sí mismo se asocia a alteraciones reológicas concretas[39,40], de forma que la influencia «per se» del aumento de las lipoproteínas sobre los parámetros reológicos no es bien conocida. El presente estudio, realizado en niños y adolescentes afectos de HF sin daño vascular sintomático, aporta datos que pueden ayudar a la comprensión del citado problema.

Los resultados obtenidos indican que los pacientes estudiados tienen un perfil hemorreológico alterado, consistente en una mayor viscosidad plasmática y en una mayor agregación eritrocitaria tanto en estasis como a baja velocidad de cizallamiento sanguíneo. Ambos parámetros reológicos dependen en gran medida del fibrinógeno[21], aunque también del nivel de lipoproteínas plasmáticas[41-43]. El hecho de que no se haya encontrado un incremento significativo de fibrinógeno sugiere que los valores aumentados tanto de agregación eritrocitaria como de la viscosidad plasmática dependen, por lo menos en parte, de las lipoproteínas; esta hipótesis también viene sugerida por la correlación significativa existente entre la viscosidad plasmática y el colesterol sérico, hecho ya sugerido por otros autores[23]. A su vez, el dato de que el fibrinógeno no esté significativamente aumentado sugiere la ausencia de lesión vascular establecida[44].

A pesar del aumento de la viscosidad plasmática y de la agregación eritrocitaria, no existe elevación simultánea de la viscosidad sanguínea. Esto puede ser debido a que el incremento de los mencionados determinantes reológicos no son de la suficiente intensidad como para modificar la viscosidad sanguínea total, parámetro más global y dependiente de otros varios factores[21].

Hasta el momento actual, el único estudio hemorreológico efectuado en pacientes pediátricos con HF fue realizado por Jay y cols.[29], que valoraron los mismos parámetros que en el presente trabajo y no hallaron diferencias significativas en ninguno de ellos. Si bien los presentes datos concuerdan con los referentes a fibrinógeno y viscosidad sanguínea, existe discrepancia respecto a la viscosidad plasmática y agregación eritrocitaria explicable, sólo parcialmente, por la diferente metodología utilizada. Hay que considerar que el número de pacientes estudiados por Jay y cols. (n = 16) es sensiblemente inferior al del presente estudio (n = 36).

Existen pocos datos, y a veces contradictorios, sobre la influencia de fármacos hipolipemiantes en los parámetros hemorreológicos[27]. Los únicos que claramente modifican el fibrinógeno son los fibratos[23], medicamentos que no tomaban ninguno de los pacientes estudiados. En el presente estudio no hubo diferencias significativas en los pacientes con tratamiento farmacológico con respecto a los que sólo reciben dieta, probablemente porque las concentraciones de C-total y C-LDL en el momento de realizar el análisis eran del mismo orden que las de los pacientes sometidos únicamente a tratamiento dietético. En el citado estudio de Jay y cols.[29] seis pacientes recibían colestiramina, y tampoco hallaron diferencias significativas con respecto a los pacientes tratados sólo con dieta.

Todo ello sugiere que los parámetros hemorreológicos sólo están influidos por las concentraciones de C-total y C-LDL, y no se modifican con el tiempo transcurrido recibiendo tratamiento dietético o dietético más farmacológico. Asimismo, la edad y el índice de masa corporal no parecen influir en los parámetros hemorreológicos.

Los hallazgos del presente estudio muestran que algunas alteraciones hemorreológicas existen aún en ausencia de enfermedad vascular establecida, ya que no se detectó ninguna alteración mediante Eco-Doppler carotídeo. Este método no invasivo puede detectar pequeñas reducciones del flujo sanguíneo[45] y permite la identificación de lesiones ateroscleróticas en el estadio de placa fibrosa con obstrucción mínima y asintomática de la luz vascular. Sin embargo, no se puede descartar la presencia de estrías lipídicas o de una disfunción endotelial previa al desarrollo de la placa[46], aunque dicha disfunción, en caso de existir, no tendría por qué producir alteraciones reológicas.

En resumen, los datos hallados en el presente estudio sugieren que los niños y adolescentes afectos de HF ya presentan alteraciones reológicas atribuibles a la propia dislipemia, que preceden al deterioro vascular y que pueden contribuir al desarrollo de la lesión ateromatosa, por lo que constituyen un nuevo factor de riesgo aterogénico poco conocido hasta ahora en la población pediátrica. Se precisarán más estudios que profundicen en este campo puesto que, por un lado, permitirán conocer mejor la patogenia de la aterosclerosis y, por otro, identificar precozmente a aquellos pacientes HF con mayor riesgo de accidentes tromboembólicos, así como adoptar decisiones terapéuticas más eficaces.

Bibliografía

1 National Cholesterol Education Program. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992; **89**(Suppl):525-584.

2 Grande Covián F. Prevención pediátrica de la aterosclerosis. *An Esp Pediatr* 1995; **43**:87-93.

3 Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. An update. *N Engl J Med* 1986; **314**:488-500.

4 Kostner GM, Czinner A, Pfeiffer KH, Bihari-Varga M. Lipoprotein (a) concentrations as risk indicators for atherosclerosis. *Arch Dis Child* 1991; **66**:1054-1056.

5 Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. II. *N Engl J Med* 1992; **326**:310-318.

6 Barnathan ES. Has lipoprotein «little» (a) shrunk?. *JAMA* 1993; **270**:2224-2225.

7 Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, Wilson PWF, Schaefer EJ, Malinow MR. Plasma homocysteine levels in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; **16**:1114-1119.

8 Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B,

Graham I. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; **324**:1149-1155.

9 Avogaro P, Bittolo Bon G, Cazzalato G, Quinci GB. Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis?. *Lancet* 1979; **1**:901-903.

10 Durrington PN, Hunt L, Ishola M, Arrol S. Apolipoproteins (a); A1 and B and parenteral history in men with early onset ischaemia heart disease. *Lancet* 1988; **1**:1070-1073.

11 Sehayek E, Eisenber S. The role of native apolipoprotein B containing lipoproteins in atherosclerosis: cellular mechanism. *Current Opinion Lipidology* 1994; **5**:350-353.

12 Witztum JL. Role of oxidased low density lipoprotein in atherogenesis. *Br Heart J* 1993; **69**(Suppl):S12-S18.

13 Stocker R. Lipoprotein oxidation: mechanistic aspects, methodological approaches and clinical revelance. *Current Opinion Lipidoloy* 1994; **5**:422-433.

14 Berry EM. The effects of nutrients on lipoprotein susceptibility to oxidation. *Current Opinion Lipidology* 1992; **3**:5-11.

15 Cleland JGF, Krikler DM. Modification of atherosclerosis by agents that do not lower cholesterol. *Br Heart J* 1993; **69**(Suppl):S54-S62.

16 Motilva MB, Bretó M, Dalmau J. Vitaminas de la dieta en la prevención de arteriosclerosis: Acción antioxidante del beta-caroteno y las vitaminas E y C. *Act Ped Esp* 1995; **53**:77-84.

17 Hansson GK. Immune and inflammatory mechanisms in the development of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993; **69**(Suppl):S38-S41.

18 Siegel G, Rückborn K, Schnalke F, Muller J. Endothelial dysfunction in human atherosclerotic coronary arteries. *Eur Heart J* 1993; **14**(Suppl I):99-103.

19 Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. I. *N Engl J Med* 1992; **326**:242-250.

20 Bilheimer D, Tuddenham E. Cardiovascular disease: hyperlipidaemia and coagulation. *Current Opinion Lipidology* 1991; **2**:227-229.

21 Lowe GDO. Blood viscosity, lipoproteins and cardiovascular risk. *Circulation* 1992; **85**:2329-2331.

22 Lowe GDO. Blood viscosity and cardiovascular disease. *Thromb Haemostas* 1992; **67**:494-498.

23 Koenig W, Sund M, Ernst E, Mraz W, Hombach V, Keil U. Association between rheology and components of lipoprotein in human blood. *Circulation* 1992; **85**:2197-2204.

24 Leonhardt H, Arntz HR, Klemens UH. Studies of plasma viscosity in primary hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1977; **28**:29-40.

25 Lowe GDO, McArdle B, Stromberg P, Lorimer AD, Forbes S, Prentice CR. Increased blood viscosity and fibrinolytic activity in type II hyperlipoproteinemia. *Lancet* 1982; **1**:472-475.

26 Stoltz JF, Gaillard S, Rouselle D, Voisin P, Drowin P. Rheological study of blood during primary hyperlipoproteinemia. *Clin Hemorheol* 1981; **1**:227-232.

27 Jay RH, Rampling MW, Betteridge DJ. Abnormalities of blood rheology in familial hypercholesterolemia: effects of treatment. *Atherosclerosis* 1990; **85**:249-256.

28 Vayá A, Martínez M, Carmena R, Aznar J. The lipid composition of red blood cells and their hemorheological behavior in patients with primary hyperlipoproteinemia. *Clin Hemorheol* 1993; **13**:447-457.

29 Jay RH, McCarthy SN, Rampling MW, Betteridge DJ. Blood rheology and fibrinogen in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1991; **91**:117-121.

30 Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, Sobradillo B, Zurimendi A. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación F. Orbegozo. Madrid. Garsi Editorial, 1988.

31 Cortner JA, Coales PM, Gallgher PR. Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood. *J Pediatr* 1990; **16**:514-519.

32 Guidelines for measurement of blood viscosity and erythrocyte deformability. International Committee for Standarization in Haematology. Expert panel on blood rheology. *Clin Hemorheol* 1986; **6**:439-453.

33 Warnick GR, Abers JJ. A comprehensive evaluation of the heparin-manganese precipitation procedure for estimating high density lipoprotein cholesterol. *J Lip Res* 1978; **19**:65-76.

34 Friedewald WT, Lewy IR, Fredrichson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; **18**:499-502.

35 Heuck CC, Schlierf G. Nephelometry of apolipoprotein B in human serum. *Clin Chem* 1979; **25**:221-226.

36 Sillbermann RS, Armentront MA, Vella A, Saha AL. Macra Lp(a) for quantification of human lipoprotein (a) by enzyme-linked immunoassay. XIV International Congress of Clinical Chemistry. San Francisco, CA; 1990.

37 Schmid-Schönbein H, Volger E, Teitel P, Kiesewetter H, Daver V, Heilmann L. New hemorheological techniques for the routine laboratory. *Clin Hemorheol* 1983; **2**:93-95.

38 Jung F, Roggenkamp HG, Schneider R, Kiesewetter H. Das Kapillarschlauch-Plasmaviskosimeter ein neues Messgerät zur Quantifizierung der Blutplasmaviskosität. *Biomed Technik* 1983; **28**:249-252.

39 Lowe GDO. Blood rheology in arterial disease. *Clin Sci* 1986; **71**:137-146.

40 Stuart J, George AJ, Davies AJ, Aukland A, Hurlow RA. Haematological stress syndrome in atherosclerosis. *J Clin Pathol* 1981; **34**:464-467.

41 Seplowitz AH, Chien S, Smith FR. Effects of lipoproteins on plasma viscosity. *Atherosclerosis* 1981; **38**:89-95.

42 Vayá A, Martínez M, Carmena R, Aznar J. Red blood cell aggregation and primary hyperlipoproteinemia. *Thromb Res* 1993; **72**:119-126.

43 Razavian SM, Atger V, Giral M, Cambillau M, Del Pino M, Simón AC, Moatti J, Levenson J. Influence of HDL subfractions on erythrocyte aggregation in hypercholesterolemic men. *Atheroscl Thromb* 1994; **14**:361-366.

44 Ernst E. Plasma fibrinogen: an independent cardiovascular risk factor. *J Int Med* 1990; **227**:365-372.

45 Pujia A, Rubba P, Spencer MP. Prevalence of plaques and stenoses detectable by echo-doppler examination in the femoral arteries of an elderly population. *Atherosclerosis* 1994; **105**:201-208.

46 Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, LLoyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; **340**:1111-1115.

3.2.3. HEMORHEOLOGICAL PROFILE IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

- Haemostasis 1996; 26 (suppl 4): 166-170

  Estudio de 150 hijos normotensos de padres con hipertensión arterial esencial y de 40 niños afectos de hipercolesterolemia.

Haemostasis 1996; 26 (Suppl 4): 166-170

HEMORHEOLOGICAL PROFILE IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS.

A. Vayá[1], M. Martínez[1], J. Dalmau[2], M. Labios[3], J. Aznar[1].

1) Hemorheology Unit, Department of Clinical Pathology
2) Pediatric Nutrition Unit. La Fe Hospital.
3) Hypertension Unit, Clinic Hospital. Valencia. Spain.

Key Words: Hemorheology, hypertension, hypercholesterolemia, cardiovascular risk factor.

ABSTRACT

In order to find out whether hemorheological alterations precede the atherosclerotic lesions and could constitute an atherothrombotic risk factor,we studied the hemorheological profile in 150 healthy normotensive offspring whose parents were diagnosed as having essential hypertension WHO I-II grade and in another group of 40 children with familial hypercholesterolemia (FH) but without vascular atherosclerosis lesions, whose parents also suffer from FH. In offspring of hypertensive individuals, a significant increase in the fibrinogen level with respect to the control group was found both in males and females. In addition, only the female offspring showed a higher leucocyte count. FH children showed increased erythrocyte aggregation and increased plasma viscosity with respect to the control group. The fact that the rheological alterations appear prior to the development of the vascular lesion suggests that they could play a role in the pathogenesis of the atherosclerotic process.

Correspondence: Dra. A.Vayá
Department of Clinical Pathology
Hospital La Fe
Avda. Campanar 21
46009 Valencia, Spain.
Tel + 34 - 6 - 3862714
Fax + 34 - 6 - 3868789

© 1996 S. Karger AG, Basel
0301-0147/96/2610-0166$10.00/0

Introduction

Essential arterial hypertension and hyperlipoproteinemia are two important factors in cardiovascular risk. Several studies have demonstrated the presence of hemorheological alterations in both hypertensive (1,2,3) and dyslipemic (4,5,6,7) individuals. It has not yet been established whether these hemorheological alterations are the result of the concomitant atherosclerotic process and, therefore, a mere epiphenomenon or if they bear a causal relationship with atherosclerosis or with the ischemic manifestations of this disorder. Most of the clinical studies on these questions use adult subjects who may have subclinical atherosclerosis (4,5,7) that has not yet become manifest in ischemic complications. In order to ascertain whether the hemorheological alterations arise prior to the atherosclerotic vascular injury and therefore constitute an atherothrombotic risk marker, we studied the rheological profile of a young population comprising the children of individuals with essential hypertension (WHO I-II degree) and of others with familial hypercholesterolemia.

PATIENTS AND METHODS

Patients:

A hundred and fifty healthy normotensive students (70 male, 80 females) whose parents were diagnosed as having essential arterial hypertension grade I-II WHO were included. The students ages ranged from 16-26 years (x:20±6). Forty children (18 males, 22 females) aged 2-17 years, whose father or mother was diagnosed as having familial hypercholesterolemia (FH) and who suffered from heterozygous FH entered the study. A carotid ultrasound doppler-duplex was done on all the FH children, and proved normal. For both the children of hypertensives and the children with heterozygous hypercholesterolemia the control group was made up of the corresponding number of normotensive, normolipemic healthy volunteers.

Methods:

Venous blood was taken from the antecubital vein after 12 hours of fasting and a 15-min rest prior, to the blood sampling. In accordance with the Committee on Hemorheology Standardization (8), the hemorheological tests were carried out within two hours of sampling to avoid deterioration of the rheological properties of the blood. The patients and controls were processed simultaneously. The biochemical, lipidic, hematological parameters and the statistical method employed were as reported previously (5).The following hemorheological parameters were determined: Erythrocyte aggregation (EA) at a low shear rate of 3s-1 (EAM1) in a Myrenne MA-1 aggregometer (9) at an adjusted hematocrit of 40-45 %. Plasma viscosity (PV) was measured in a Fresenius capillary viscosimeter (10) at 37 ° C. Blood viscosity (BV) was determined at 37° C in a Brookfield viscosimeter after adjusting the hematocrit to 40-45 % at two different shear rates ($230s^{-1}$ and $23s^{-1}$). Fibrinogen was determined in an ACL-300 autoanalyzer (Instrumentation Laboratory, IL Milano, Italy).

Results

It must be pointed out that both the male and female offspring of people with hypertension have higher levels of plasma fibrinogen than their respective controls.

Male: 265±47 mg/dl vs 240±44 mg/dl ($p<0.01$). Female: 277±65 mg/dl vs 260±50 mg/dl ($p<0.05$). In addition, an increased number of leucocytes in the daugthers of hypertensive subjects can be observed in comparison with the control group. Female: 7.03±1.8 vs 6.51±0.3 ($p<0.05$).

The most relevant hemorheological findings in FH children when compared with the control group are the highly significant ($p<0.001$) increase in erythrocyte aggregation at a low shear rate (EAM1: 8.1±1.4 vs 6.9±1.4) as well as the increased plasma viscosity (PV: 1.20±0.07 cP vs 1.16±0.04 cP; $p<0.01$). Although fibrinogen was higher in FH children than in the control group, the difference was not statistically significant.

DISCUSSION

The results obtained in the present study indicate a significant increase in the plasma fibrinogen concentration of the offspring of hypertensive parents with respect to the control group. Increased fibrinogen is one of the primary independent vascular risk factors comparable to LDL-cholesterol (11) and its atherogenic potential can manifest itself via different mechanisms: blood coagulation, rheological effect, platelet aggregation or a direct effect on the vascular wall. Of the various factors that increase the fibrinogen concentration, four important ones are an increase in body weight (12), smoking (13), use of oral contraceptives (14) and seasonal changes (15). Since close monitoring of these factors in our study showed that the patient and control groups were very similar, the increase in fibrinogen observed in the offspring of hypertensive parents cannot be attributed to increases in these factors that did not occur in the controls. On the other hand, it has been observed that increases in fibrinogen are often associated with other cardiovascular risk factors such as diabetes (16), hypertension (2,3,17) and hyperlipoproteinemia (5,6,18) and with inflammatory diseases not found in our groups. Our findings are in agreement with those of other authors (19,20) who observed an increased fibrinogen concentration in the relatives of people who suffered early AMI, which suggests that fibrinogen is a genetic marker. On the other hand, the statistically significant increase in the leucocyte count of the female offspring of hypertensive parents and its correlation with the fibrinogen level is another important datum. It is clear that although the leucocyte count is not an independent risk factor it is related, as is fibrinogen, to an increased possibility of coronary ischemic events ocurring. In the Framingham study, Kannel (21) also found that a rise in the leucocyte count, even when the value remains in the normal range, is a marker of vascular risk. These results suggest that the increase in fibrinogen and leucocytes occurs prior to the appearance of hypertension, could therefore be pathogenically related to it and constitutes an indicator of cardiovascular risk.

With respect to heterozygous FH children, our results indicate an increased plasma viscosity and erythrocyte aggregation. While both of these hemorheological parameters depend on fibrinogen, they are also affected by the level of plasma lipids (5,6,18,22). The fact that we did not observe a significant increase in fibrinogen in FH children suggests that lipoproteins themselves play a important role in the above mentioned rheological parameters. These results are in agreement with those of other authors (18) who found that plasma viscosity correlates with both cholesterol and apo B regardless of the fibrinogen level. The fact that in the present study rheological alterations (increased plasma viscosity and erythrocyte aggregation) are observed in children with familial hypercholesterolemia suggests that these changes are present even when no arterial disease is detected by a carotid ultrasond doppler-

duplex. An increase in plasma viscosity can induce atherogenesis by increasing shear stress in the vascular endothelium or by promoting interactions between blood components and the artery wall in areas of flow separation (23). On the other hand, the increase in erythrocyte aggregation can hinder blood flow in certain areas, thus favouring occlusive phenomena. In view of the results, we believe that FH children have rheological alterations caused by the dyslipemia itself that precede the vascular deterioration and can contribute to the development of the atherosclerotic lesion.

REFERENCES

1. Sandhagen B, Frithz G, Waern U, Ronquist G. Increased whole blood viscosity combined with decreased erythrocyte fluidity in untreated patients with essential hypertension. J Intern Med 1990; 228: 623-626.

2. Koenig W, Sund M, Ernst E, Keil U, Rosenthal J, Hombach V. Association between plasma viscosity and blood pressure. Am J Hypertens 1991; 4: 529-536.

3. Vayá A, Martínez M, Labiós M, García J, Aznar J. Hemorheological alterations in mild essential hypertension. Thromb Res 1992; 66: 223-229.

4. Jay RH, Rampling MW, Betteridge DJ. Abormalities of blood rheology in familial hypercholesterolemia: effects of treatment. Atherosclerosis 1990; 85: 249-256.

5. Vayá A, Martínez M, Carmena R, Aznar J. The lipid composition of red blood cells and their hemorheological behavior in patients with primary hyperlipoproteinemia. Clin Hemorheol 1993; 13: 447-457.

6. Vayá A, Martínez M, Carmena R, Aznar J. Red blood cell aggregation and primary hyperlipoproteinemia. Thromb Res 1993; 72: 119-126.

7. Jay RH, Mc Carthy SN, Rampling MW, Betteridge DJ. Blood rheology and fibrinogen in children with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 1991; 91: 117-121.

8. Guidelines for measurement of blood viscosity and erythrocyte deformability. International Committee for standarization in Haematology. Expert panel on blood rheology. Clin Hemorheol 1986: 6: 439-453.

9. Schmid-Schonbein H, Volger E, Teitel P, Kiesewetter H, Daver V and Heilmann L. New hemorheological techniques for the routine laboratory. Clin Hemorheol 1983; 2: 93-95.

10. Jung F, Roggenkamp HG, Schneider R, Kiesewetter H. Das Kapillarschlauch-Plasmaviskosimeter ein neues Messgerät zur Quantifizierung der Blutplasmaviskosität. Biomed Technik 1983; 28: 249-252.

11. Ernst E. Fibrinogen: An important risk factor for atherothrombotic diseases. Ann of Med 1994; 26: 15-22.

12. Ernst E, Weihmayr T, Schmid M, Baumann M, Matrai A. Cardiovascular risk factors and hemorheology. Physical fitness, stress and obesity. Atherosclerosis 1986; 59: 263-269.

13. Ernst E, Matrai a, Schölzi C, Magyasori I. Dose effect relationship between smoking and blood rheology. Br J Haematol 1987; 65: 485-487.

14. Ernst E. The effects of oral contraceptives on fibrinogen. Atherosclerosis 1992; 93: 1-5.

15. Stout RW, Crawford V. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people: Lancet 1991; 338: 9-13.

16. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AD, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framinghan experience. Am Heart J 1990; 120: 672-676.

17. Landin K, Tengborn L, Smith U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. J Intern Med 1990; 227: 273-278.

18. Koenig W, Sund M, Ernst E, Mraz W, Hombarch V, Ulrich K. Association between rheology and components of lipoproteins in human blood. Circulation 1992; 85: 2197-2204.

19. Roncaglioni MC, Santoro L, D'avanzo B, Negri E, Nobili A, Ledda A, Pietrapaolo F, Franzosi MG, La Vecchia C, Feruglio GA, Maseri A. Role of family history in patients with myocardial infarction: an italian case-control study. Circulation 1992; 85: 2065-2072.

20. Bara L, Nicaud V, Tiret L, Cambien F, Samama MM. Expression of paternal history of premature myocardial infarction on fibrinogen, factor VII and PAI-1 in European Offspring The EARS Study. Thromb Haemost 1994; 71: 343-440.

21. Kannel WB, Anderson K, Wilson PWF. White blood cell count and cardiovascular disease. Insights from the Framingham Study. Jama 1992; 267: 1253-1256.

22. Razavian SM, Atger V, Giral M, Cambillau M, Del-Pino M, Simon AC, Moatti J, Levenson J. Influence of HDL subfractions on erythrocyte aggregation in hypercholesterolemic men. Arterioscl Thromb 1994; 14: 361-366.

23. Lowe GDO. Blood viscosity and cardiovascular disease. Thromb Haemostas 1992; 67: 494-498.

3.2.4. THE CHOLESTEROL/PHOSPHOLIPID RATIO OF THE ERYTHROCYTE MEMBRANE IN CHILDREN WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA. ITS RELATIONSHIP WITH PLASMA LIPIDS AND RED BLOOD CELL AGGREGABILITY

- Clin Hemorheol Microcirc 1998; 18: 259-263

  Estudio de los parámetros hemorreológicos citados en el título del artículo en 20 pacientes afectos de hipercolesterolemia familiar y en 20 controles sanos.

Clinical Hemorheology and Microcirculation 18 (1998) 259–263
IOS Press

The cholesterol/phospholipid ratio of the erythrocyte membrane in children with familial hypercholesterolemia. Its relationship with plasma lipids and red blood cell aggregability

M. Martínez [a,*], A. Vayá [a], L. Gil [a], R. Martí [a], J. Dalmau [b] and J. Aznar [a]
[a] *Hemorheology Unit, Department of Clinical Biopathology, Hospital La Fe, Valencia, Spain*
[b] *Pediatric Unit, Hospital La Fe, Valencia, Spain*

Abstract. The cholesterol/phospholipid ratio (C/PL) of the red blood cell membrane, plasma lipids and erythrocyte aggregability were evaluated in 20 children with familial hypercholesterolemia (age: 10.4 ± 4.6 years) but without detectable vascular injury. The results indicate that hypercholesterolemic children have a higher erythrocyte membrane C/PL ratio than the control group (0.81 ± 0.23 vs. 0.65 ± 0.08, $p < 0.01$). This membrane lipid alteration correlates inversely with the plasma concentration of HDL-cholesterol ($r = -0.558$, $p < 0.010$). The patients also showed greater erythrocyte aggregability than the control group (8.21 ± 1.11 vs. 6.25 ± 1.24, $p < 0.001$), but this does not seem to correlate with the changes observed in the lipid composition of the cell membrane. These results suggest that from childhood, people with familial hyper-cholesterolemia show alterations in the lipid composition of the red blood cell membrane that are related to the changes observed in plasma lipids and appear prior to atherosclerotic vascular symptoms.

Keywords: Red blood cell lipids, familial hypercholesterolemia, erythrocyte aggregability

1. Introduction

Adult patients suffering from familial hypercholesterolemia (FH) show changes in the lipidic composition of the red blood cell (RBC) membrane [5,17,20] and a variety of rheological alterations [12,16, 23,26] that seem to be related to these changes in the lipids [6,10,14,17]. An important question among specialists at present is whether hypercholesterolemia causes the rheological alterations or if instead these changes only manifest themselves in hypercholesterolemic patients with established atherosclerotic injuries [13,15]. In a previous study [17] we found that adult patients with FH but without vascular atherosclerotic injuries showed certain changes in the lipid composition of the erythrocyte membrane. It has not, however, been demonstrated whether these lipid changes are also observable in children with the same pathology.

The red blood cell is known to be unable to synthetize lipids "*de novo*" [8], and its lipid composition therefore varies according to the changes that plasma lipoproteins undergo [3]. Given the fact that the

*Complete address: Dr. Marcial Martínez, Hemorheology Unit, Department of Clinical Pathology, Hospital La Fe, Avda. Campanar 21, 46009 Valencia, Spain. Fax: +3868789.

1386-0291/98/$8.00 © 1998 – IOS Press. All rights reserved

changes in plasma lipids that characterize dyslipemia occur prior to the atherosclerotic disease, it seems reasonable to think that the changes in the lipid composition of the red blood cell, as well as certain rheological alterations, can also take place before the appearance of atherosclerotic vascular injuries. The aim of the present study is to ascertain whether the erythrocyte membrane lipids of children with FH but without atherosclerotic disease (demonstrable on a carotid ultrasound doppler) are altered and, if so, whether these alterations are in correlation with plasma lipids and with the aggregability of the red blood cells.

2. Patients and methods

Twenty children (7 boys, 13 girls) with heterozygous FH, aged 10.4 ± 4.6 years, were studied. The children belonged to 12 families and had been classified according to currently accepted criteria [18]. None of the patients showed alterations in any biochemical parameters other than the plasma lipids, and the known causes of secondary hypercholesterolemia were ruled out. At the time of the study the only treatment followed by 12 of the children was a low-lipid diet, while the other 8 were receiving ionic interchange resins. All of the patients had a normal ultrasound doppler, which suggests that they had no atherosclerotic disease [1]. The control group was made up of 20 healthy children, matched with the patients with respect to age (9.75 ± 4.75 years) and sex (7 boys, 13 girls). All the subjects gave their informed, voluntary consent before participating in the study.

The blood samples were taken by venipuncture of the antecubital vein, with minimum vasopressure, after a 12-hour fast. The serum concentration of total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) was determined enzymatically in a Dax autoanalyzer (Bayer, Instruments Corporation, Tarrytown, NY, USA). Precipitation with phosphotungstic acid (Burstein 70) was used to determine the serum lipoproteins (HDL-C, LDL-C). Erythrocyte aggregation (EA) at a 45% hematocrit was determined using a Myrenne MA1 aggregometer (Myrenne GmbH., Aachen, Germany) that analyzes the light passing through a blood sample in a cone-plate type aggregometer [21].

The Dodge technique [7] was used to obtain the red blood cell membranes, and the Rose et al. [19] to extract the lipids from them. The lipid extract was then analyzed for the cholesterol (RBC C) and phospholipids (RBC PL) concentrations by enzymatic methods [2,24], and the RBC C/PL ratio was calculated. All the hemorheological parameters and the membrane's lipids were determined in the first two hours after extraction of the sample. The results are expressed as the mean value$\pm$standard deviation. The Student t- and the Pearson r-tests were used for data analysis by means of the Oxstat statistical program.

3. Results

As was to be expected, the children with FH showed the characteristic alterations of the plasma lipids, i.e., increased cholesterol (254 ± 62 vs. 139 ± 24 mg/dl, $p < 0.001$) and LDL-cholesterol (177 ± 71 vs. 73 ± 23 mg/dl, $p < 0.001$) in comparison with the control group (Table 1). With respect to the lipid composition of the erythrocyte membrane (Table 2), the cholesterol/phospholipid ratio was significantly higher in the patients than in the controls (0.81 ± 0.23 vs. 0.65 ± 0.08, $p < 0.01$), basically because of the higher concentration of cholesterol in the membrane (1.70 ± 0.55 vs. 1.28 ± 0.17 mg/ml of packed cells, $p < 0.01$). As far as rheology is concerned, we find higher erythrocyte aggregability in FH children than in the corresponding controls (8.20 ± 1.11 vs. 6.25 ± 1.24, $p < 0.001$). Table 3

Table 1

Mean value, standard deviation and statistical significance of the indicated parameters in children with familial hypercholesterolemia, and in the control group

	Age years	TC (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	TG (mg/dl)
FH ($n = 20$)	10.4 ± 4.6	254 ± 62	59 ± 14	177 ± 71	66 ± 36
	ns	***	ns	***	ns
CG ($n = 20$)	9.8 ± 3.2	139 ± 24	56 ± 14	73 ± 23	71 ± 20

ns: not significant, $^{***}p < 0.001$.
TC: total cholesterol, HDL-C: HDL cholesterol, LDL-C: LDL cholesterol, TG: triglycerides.

Table 2

Mean value, standard deviation and statistical significance of the indicated parameters in children with familial hypercholesterolemia and in the control group

	EA (%)	RBC C (mg/ml	RBC PL (mg/ml)	RBC C/PL
FH ($n = 20$)	8.21 ± 1.11	1.70 ± 0.55	2.17 ± 0.50	0.81 ± 0.23
	***	**	ns	**
CG ($n = 20$)	6.25 ± 1.24	1.28 ± 0.17	2.01 ± 0.43	0.65 ± 0.08

ns: not significant, $^{**}p < 0.01$, $^{***}p < 0.001$.
RBC C: red blood cell membrane cholesterol, RBC PL: red blood cell membrane phospholipids, EA: erythrocyte aggregability, mg/ml of packed cells.

Table 3

Correlations (r) between the indicated parameters in familial hypercholesterolemic children ($n = 20$) and their significance (p)

Parameters	r	p
Age: LDL-C	0.510	0.025^{*}
Age: RBC PL	-0.459	0.047^{*}
HDL-C: RBC C	-0.407	0.075
HDL-C: RBC C/PL	-0.558	0.010^{*}
LDL-C: RBC C/PL	0.301	0.198
HDL-C: EA	-0.246	0.359
LDL-C: EA	0.303	0.253

$^{*}p < 0.05$.
LDL-C: LDL cholesterol, RBC: PL red blood cell phospholipids, RBC C: red blood cell cholesterol, HDL-C: HDL cholesterol, EA: erythrocyte aggregability.

gives the r values of the Pearson correlation and their level of statistical significance (p). It can be observed that the age of the hypercholesterolemic children studied shows a positive correlation with the plasma concentration of LDL-cholesterol and a negative correlation with the membrane phospholipids. The plasma concentration of HDL-cholesterol correlates negatively ($r = -0.558$) with the membrane C/PL ratio, and this correlation is statistically significant ($p = 0.010$) in the patients. We did not find this correlation in the control group.

When we compared the FH children only receiving dietary treatment ($n = 12$) with those treated with resins ($n = 8$) we found no differences between the two groups with respect to plasma lipids, erythrocyte membrane lipids or erythrocyte aggregation.

4. Discussion

The results of the present study seem to confirm the data we obtained with the same method in previous studies [17,26] in which an increase in the C/PL ratio of the erythrocyte membrane was observed in familial hypercholesterolemia. In the present report, however, we show for the first time that this alteration is already detectable in children aged 2 to 16. The adult hypercholesterolemic patients participating in earlier studies had a higher C/PL ratio fundamentally because of the high cholesterol concentration in the erythrocyte membrane [17,26]. The method used for the estimation of phospholipids is useful for the determination of choline-containing phospholipids, phosphatidylcholine (PC) and sphingomyelin (SM), but the amino-phospholipids phosphatidylethanolamine (PE) and phosphatidylserine (PS) are not determined. Therefore, this technique underevaluates the total membrane phospholipids and, consequently, yields a higher cholesterol/phospholipid ratio in comparison with other authors. Although the erythrocyte aggregation is a phenomenon mainly related to the characteristics of the outer leaflet of the red blood cell membrane, and about 75% of PC and 80% of SM are found in this outer leaflet (with only 20% of PE and 0% of PS) [29], we consider that the method used is adequate for the goals of the present study. It is interesting to note the significant inverse correlation between HDL-cholesterol and the RBC C/PL ratio, which seems to confirm the protective role of HDL-C against atherosclerosis, via new mechanisms and interactions.

The increase in erythrocyte aggregability observed in the children studied confirms earlier results [28]. This rheological alteration evidently does not depend on changes in the lipid composition of the red blood cell membrane, for there is no significant correlation between these two parameters. In a previous study [27] familial hypercholesterolemics were found to have an increased plasma level of malondialdehyde (MDA), which is known to be able to cross-link proteins and lipids. Recently, Horkko et al. [11] showed that a rise in MDA is also connected with the oxidation of phospholipid fatty acids. If this oxidation takes place on the surface of RBC membranes in FH, it could be the mechanism behind the increase in aggregability, for the surface negative charge could decrease as a result of this process.

Our results lend support to the idea that in FH, changes take place in the lipid composition of the erythrocyte membrane that are related, in part, to certain changes in plasma lipids. Moreover, an increase in RBC aggregability is observed in these patients. These lipid and rheological changes seem to occur prior to the development of atherosclerotic lesions and may lead to atherosclerosis through hemorheological mechanisms, as other authors have suggested [9,15].

References

[1] A.V. Alexandrov, C.F. Bladin, R. Maggisano and J.W. Norris, Measuring carotid stenosis. Time for reappraisal, *Stroke* **24** (1993), 1292–1296.
[2] C.C. Allain, L.S. Poon, C.S.G. Chan, W. Richmond and P.C. Fu, Enzymatic determination of total serum cholesterol, *Clin. Chem.* **20** (1974), 470–475.
[3] L. Ashwart and C. Green, The transfer of alfa-lipoprotein and erythrocytes, *Biochim. Biophys. Acta* **84** (1964), 182–188.
[4] M. Burstein, H.R. Scholcnick and R. Morfin, Rapid method for isolation of lipoproteins from serum by precipitation with polyanions, *J. Lipid Res.* **11** (1970), 583.

[5] A. Chabanel et al., Influence of cholesterol content on red cell membrane viscoelasticity and fluidity, *Biophys. J.* **44** (1983), 171–176.
[6] H. Chap and L. Dousty-Blazy, Membranes cellulaires et phospholipids, *Arch. Mal. Coeur.* **78** (1985), 13–17.
[7] J.T. Dodge, C. Mitchell and D.J. Hanahan, The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghosts of human erythrocytes, *Arch. Biochem. Biophys.* **100** (1963), 119–130.
[8] M.H. Gottlieb, Rates of cholesterol exchange between human erythrocytes and plasma lipoproteins, *Biochim. Biophys. Acta* **600** (1980), 530–541.
[9] M. Gudmundsson and A. Bjelle, Plasma, serum and whole blood viscosity variations with age, sex and smoking habits, *Angiology* **5** (1993), 384–391.
[10] M. Hanss and D. Koutsouris, The role of membrane lipids in erythrocyte rheology, *Colloids Surf.* **14** (1985), 261.
[11] S. Horkko, E. Miller, E. Dudl, P. Reaven, L.K. Curtiss, N.J. Zvaifler, R. Terkeltaub, S.S. Pierangeli, D.W. Branch, W. Palinski and J.L. Withztum, Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids, *Am. Soc. Clin. Invest.* **98** (1996), 815–825.
[12] R.H. Jay, M.W. Rampling and D.J. Betteridge, Abnormalities of blood rheology in familial hypercholesterolemia: effects of treatment, *Atherosclerosis* **85** (1990), 249–256.
[13] R.H. Jay, S.N. McCarthy, M.W. Rampling and D.J. Betteridge, Blood rheology and fibrinogen in children with familial hypercholesterolemia, *Atherosclerosis* **91** (1991), 117–121.
[14] P. Kanakaraj and M. Singh, Influence of hyper-cholesterolemia on morphological and rheological characteristics of erythrocytes, *Atherosclerosis* **76** (1989), 209–218.
[15] W. Koenig, M. Sund, E. Ernst, W. Mraz, V. Hanbach and U. Keil, Association between rheology and components of lipoproteins in human blood. Results from the MONICA project, *Circulation* **85** (1992), 2197–2204.
[16] G.D.O. Lowe, B. McArdle, P. Stromberg, A.D. Lorimer, S. Forbes and C.R. Prentice, Increased blood viscosity and fibrinolytic activity in type II hyperlipoproteinemia, *Lancet* **1** (1982), 472–475.
[17] M. Martinez, A. Vaya, R. Marti, L. Gil, I. Lluch, R. Carmena and J. Aznar, Erythrocyte membrane cholesterol/phospholipid changes and hemorheological modifications in familial hypercholesterolemia treated with lovastatin, *Thromb. Res.* **83** (1996), 375–388.
[18] National Cholesterol Education Program, Report and expression of familial combined hyperlipemia in childhood, *J. Pediatr.* **116** (1990), 514–519.
[19] H.G. Rose and M. Oklander, Improved procedure for the extraction from human erythrocytes, *J. Lipid. Res.* **6** (1965), 128–131.
[20] B.P. Schick and P.K. Schick, Cholesterol exchange in platelets, erythrocytes and megakaryocytes, *Biochim. Biophys. Acta* **833** (1985), 281–290.
[21] H. Schmid-Schönbein, E. Volger, P. Teitel, H. Kiesewetter, V. Daver and L. Hellmann, New hemorheological techniques for the routine laboratory, *Clin. Hemorheol.* **2** (1982), 93–105.
[22] H. Schmid-Schönbein, P. Ruef and O. Linderkamp, The shear stress diffractometer Rheodyn SSD for determination of erythrocyte deformability. I. Principles of operation and reproducibility, *Clin. Hemorheol.* **16** (1996), 745–748.
[23] J.F. Stoltz, S. Gaillard, D. Rouselle, P. Voisin and P. Drowin, Rheological study of blood during primary hyperlipoproteinemia, *Clin. Hemorheol.* **1** (1981), 227–232.
[24] M. Takayama, S. Itoh, T. Nagasaki and I. Taminazu, A new enzymatic method for determination of serum choline-containing phospholipids, *Clin. Chim. Acta* **79** (1979), 93–98.
[25] W.J. Van Blitterswijl, B. Van der Meer and H. Hilkman, Quantitative contributions of cholesterol and the individual classes of phospholipids and their degree of fatty acyl (un)-saturation to membrane fluidity measured by fluorescence polarization, *Biochemistry* **26** (1987), 1746–1750.
[26] A. Vaya, M. Martinez, R. Carmena and J. Aznar, Red blood cell aggregation and primary hyperlipoproteinemia, *Thromb. Res.* **72** (1993), 119–126.
[27] A. Vaya, M. Martinez, M.T. Santos, J. Valles, I. Llopis and J. Aznar, Lipid peroxides and red blood cell deformability in familiar hypercholesterolemia, *Clin. Hemorheol.* **15** (1995), 677–680.
[28] A. Vaya, M. Martinez, J. Dalmau, M.M. Velert and J. Aznar, Hemorheological changes in children with familial hypercholesterolemia, *Clin. Hemorheol.* **16** (1996), 549–557.
[29] A.J. Verkleig et al., The asymmetric distribution of phospholipids in the human red cell membrane. A combined study using phospholipases and freeze-etch electron microscopy, *Biochim. Biophys. Acta* **323** (1973), 178–185.

3.2.5. ERYTHROCYTE DEFORMABILITY IN YOUNG FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMICS

- Clin Hemorheol Microcirc 1998; 19: 43-48

  Estudio de los parámetros citados en el título del artículo en 24 pacientes y 23 padres con hipercolesterolemia familiar, 25 controles pediátricos y 23 controles adultos.

Clinical Hemorheology and Microcirculation 19 (1998) 43–48
IOS Press

Erythrocyte deformability in young familial hypercholesterolemics

Amparo Vayá [a,*], Marcial Martínez [a], Marisa Guillén [a], Jaime Dalmau [b] and Justo Aznar [a]
[a] *Hemorheology Unit, Department of Clinical Pathology, La Fé Hospital, Valencia, Spain*
[b] *Pediatric Unit, La Fé Hospital, Valencia, Spain*

Abstract. In order to ascertain whether young familial hypercholesterolemic subjects without atherosclerotic lesions demonstrable on a carotid echo-Doppler show decreased erythrocyte deformability, we determined the erythrocyte elongation index (EEI) by means of a shear stress diffractometer (Rheodyn SSD) in twenty-four children with heterozygous familial hypercholesterolemia (FH), aged 12 ± 3 years, and their corresponding affected parent. The parents were twenty-three adults with heterozygous FH aged, 32 ± 6 years. The control group was made up of a similar number of well matched healthy volunteers. The EEI at 6, 12, 30 and 60 Pa showed no statistical differences between FH children and their control group, or between FH parents and their control group. No correlations were found between EEI and plasma lipids or lipoproteins at any of the shear stresses used. These results suggest that the red blood cells of young familial hypercholesterolemic subjects who show no deterioration of the vascular tree are not less deformable than those of healthy normolipemic subjects, and that dyslipemia itself does not produce alterations that damage the rheological properties of the red blood cell.

Keywords: Familial hypercholesterolemia, erythrocyte deformability, Rheodyn shear stress diffractometer

1. Introduction

Patients with familial hypercholesterolemia (FH) frequently show certain hemorheological alterations consisting of increased fibrinogen, erythrocyte aggregation and plasma viscosity [10,12,15,20,24]. It has not been established whether, in addition to these rheological alterations, erythrocyte deformability is also decreased [2,9,13,14,22], perhaps as a consequence of changes in the lipid composition of the red blood cell (RBC) membrane resulting from the permanent exchange of lipids between plasma lipoprotein and the erythrocyte membrane [5,6,18]. The discrepancies in the results obtained by different authors with respect to erythrocyte deformability in patients with familial hypercholesterolemia may be due, on the one hand, to heterogeneity in the ages of the populations studied and, on the other, to the different methodologies used to measure red blood cell deformability. The state of the vascular tree is known to deteriorate with age in these patients, and this could have a secondary effect on red blood cell deformability [4,16,21]. In a previous study [23], we found that familial hypercholesterolemic patients with a mean age of 50 ± 6 years, assessed by a laser diffractometry technique (Rheodyn SSD), show decreased erythrocyte deformability.

The aim of the present study is to use the same methodology to evaluate erythrocyte deformability in children with familial hypercholesterolemia and in their corresponding FH parents, none of whom showed atherosclerotic lesions on a carotid ultrasound echo-Doppler. Normal erythrocyte deformability in young hypercholesterolemics with no vascular pathology could suggest that it is not the hyperlipemia

*Corresponding author: Dra. Amparo Vayá, Hemorheology Unit, Department of Clinical Pathology, La Fé Hospital, Valencia, Spain. Tel.: + 346 3862714; Fax: + 346 3868789.

1386-0291/98/$8.00 © 1998 – IOS Press. All rights reserved

per se, but perhaps the concomitant atherosclerosis that is involved in the decreased deformability observed in older hypercholesterolemics.

2. Material and methods

2.1. Patients

Twenty-four children with heterozygous FH (14 males, 10 females), aged 12 ± 3 years (range 5–16 years), and their corresponding affected parents, who were twenty-three young adults with heterozygous FH (13 male, 10 female), aged 32 ± 6 years (range 22–40 years), participated in the study. The FH classification was based on the European Society of Atherosclerosis [11] and the National Cholesterol Education Program for Children and Adolescents [17]. None of the patients were receiving lipid-lowering drugs, and they were on a low-cholesterol diet for six weeks before entering the study. No patients showed hypertension or biochemical alterations, apart from the lipid disorder. All secondary causes of hypercholesterolemia were ruled out. All patients were out-patients.

The control group was made up of healthy volunteers matched for age, sex, weight, height and life style, who were to undergo minor surgery and whose cholesterol levels were below 200 mg/dl for children and 210 mg/dl for young adults.

2.2. Methods

Venous blood samples were collected from the antecubital vein without venous occlusion, after having fasted at least 12 h. In accordance with the Committee on Hemorheology Standardization [7], red blood cell deformability was measured within the first two hours to avoid deterioration of this rheological property. The patients and controls were processed simultaneously.

Plasma lipids: Total serum cholesterol and triglycerides were measured by enzymatic techniques using a Bayer RA 1000 autoanalyzer (Bayer Diagnostic, Tarrytown, New York, USA). Precipitation with phosphotungstic acid was used to determine the serum lipoproteins [3]. Apo A_1 and Apo B were quantified by immunonephelometry [8] using specific antibodies from Beckman (Beckman Instruments, CA, USA). Basic hematological parameters and red cell indexes (mean cell volume, mean hemoglobin concentration and mean corpuscular hemoglobin concentration) were measured in a Sysmex NE 8000 autoanalyzer (TOA Medical Electronics, Kobe, Japan).

Erythrocyte deformability: The erythrocyte elongation index (EEI) was evaluated using a Rheodyn SSD (Myrenne, Roetgen, Germany) [19]. 25 μL of blood anticoagulated with $EDTAK_3$ was suspended in 2 ml dextran solution (mol. wt. 60000, osmolality 300 mOsm/kg, pH 7.4, viscosity 24 mPa s). The RBC dextran suspension was placed between a rotating optical glass disk and a stationary disk. A defined shear force of 0.3–60 Pa was exerted on this suspension. The RBC were aligned with the fluid shear forces parallel to the direction of the flow and deformed to ellipsoids. A helium–neon laser beam passed through the RBC suspension and a diffraction pattern appeared. The diffraction pattern is circular with RBC at rest, but becomes elliptical when the cells are deformed by shear. The light intensities of the diffraction pattern were measured along two orthogonal axes equidistant from the center of the image, and the EEI was calculated from the width (W) and length (L) of the ellipsoid: $EEI = 100(L - W)/(L + W)$.

The Student's t-test was used to compare the normal controls and hyperlipemic patients. For correlation analysis, the Pearson's test was used.

A carotid ultrasound Doppler-duplex, done on all the FH children and FH adults (affected parent), showed no pathological signs.

3. Results

Table 1 shows the lipid and lipoprotein values in FH children, FH adults (parents) and their corresponding control groups. As was to be expected, both FH children and FH young adults show higher T-Chol, LDL-Chol and Apo B/A_1 than their corresponding control group, and the statistical difference is highly significant ($p < 0.001$). There was no difference between the TG values of either the FH children or FH young adults and those of their respective control groups.

Table 2 gives the HTC values and the erythrocyte indexes (MCV, MCH and MCHC) in FH children and young adults as well as in their respective controls. Neither the FH children nor the FH adults differ significantly from their controls in any of the parameters tested. In consonance with their age, however, the FH children have lower HTC (38.8 ± 2.4 vs. 42.1 ± 4.5, $p < 0.001$), lower MCV (84.9 ± 4.1 vs. 89.4 ± 3.4, $p < 0.001$) and lower MCH (28.4 ± 1.8 vs. 29.7 ± 1.4, $p < 0.01$) than the FH adults. The difference between the MCHC of FH children and that of FH adults is not statistically significant.

Table 1

Mean and SD values for plasmatic lipids and apolipoproteins (mg/dl) in FH children, FH young adults and their corresponding control group

	T-Chol	TG	LDL-Chol	Apo B/A_1
FH children	258^{***}	72 ns	187^{***}	0.99^{***}
$n = 24$	29	19	35	0.39
CG children	160	74	92	0.58
$n = 25$	22	23	23	0.13
FH young adults	285^{***}	106 ns	214^{***}	1.12^{***}
$n = 23$	44	42	58	0.28
CG young adults	178	96	109	0.74
$n = 23$	33	49	28	0.22

ns: not significant; $^{***}p < 0.001$ vs. their corresponding control group (CG); FH: familial hypercholesterolemia.

Table 2

Mean and SD values for HTC and erythrocyte indexes (MCV, MCH, MCHC) in FH children, FH young adults and their corresponding control group

	HTC (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)
FH children	38.8±2.4	84.9±4.1	28.4±1.8	33.4±1.2
$n = 24$	ns	ns	ns	ns
CG children	38.6±3.0	24.0±3.4	28.1±1.9	33.4±1.3
$n = 25$				
	***	***	**	ns
FH young adults	42.1±4.5	89.4±3.4	29.7±1.4	33.1±1.3
$n = 23$	ns	ns	ns	ns
CG young adults	40.0±4.0	88.8±4.1	29.4±1.7	33.9±1.3
$n = 23$				

ns: not significant; $^{**}p < 0.01$, $^{***}p < 0.001$ vs. the indicated group compared; FH: familial hypercholesterolemia; HTC: hematocrit; CG: control group.

Table 3
Mean and SD values of the erythrocyte elongation index (EEI) at different shear stresses (Pa) in FH children and in FH young adults

	6 Pa	12 Pa	30 Pa	60 Pa
FH children	33.3±5.2	40.2±5.1	47.9±4.4	51.3±4.1
$n = 24$	ns	ns	ns	ns
CG children	35.3±2.5	42.1±2.9	49.1±3.3	52.9±3.5
$n = 25$				
	*	*	*	*
FH young adults	36.1±4.9	42.8±4.8	50.2±4.2	53.4±4.1
$n = 23$	ns	ns	ns	ns
CG young adults	38.1±3.1	44.8±4.0	51.9±4.5	55.1±4.6
$n = 23$				

ns: not significant; $^{*}p < 0.05$ vs. the indicated group compared; FH: familial hypercholesterolemia; CG: control group.

The erythrocyte elongation index at shear stress 6, 12, 30 and 60 Pa in FH children, FH young adults and their corresponding control group is given in Table 3. The values at lower shear stresses are not included because the variation coefficient is too high. Significant differences between the EEI of FH children and FH young adults and their corresponding control groups were not found at any of the indicated shear stresses, but a tendency towards lower EEI is observed in both FH children and adults. In addition, at all the indicated shear stresses (6, 12, 30 and 60 Pa) FH children had a lower EEI than the FH young adults ($p < 0.05$): 33.3 ± 5.2 vs. 36.1 ± 4.9; 40.2 ± 5.1 vs. 42.8 ± 4.8; 47.9 ± 4.4 vs. 50.2 ± 4.2; 51.3 ± 4.1 vs. 53.4 ± 4.1. Among the controls, the same type of results were obtained when the children were compared with the adults, that is, the children's EEI was lower at all the shear stresses and evaluated (6, 12, 30, 60 Pa) ($p < 0.05$): 35.3 ± 2.5 vs. 38.1 ± 3.1; 42.1 ± 2.9 vs. 44.8 ± 4; 49.1 ± 3.3 vs. 51.9 ± 4.5; 52.9 ± 3.5 vs. 55.1 ± 4.6.

Correlations: The EEI did not correlate statistically with plasma lipids or lipoproteins in any of the groups studied (data not shown). At 6, 12, 30 and 60 Pa there was a positive correlation between EEI and MCV ($p < 0.001$) in all the groups, with r values of 0.212, 0.237, 0.265 and 0.240, respectively. In none of the groups was there any correlation between EEI and MCH, regardless of the shear stress used. In contrast, a significant negative correlation was observed between EEI and MCHC at all the shear stresses studied, with an r of –0.239, –0.253, –0.266 and 0.269, respectively. There was no correlation between EEI and HTC at the shear stresses tested.

As was to be expected, there was a highly significant positive correlation between the different EEI values at all the shear stresses studied.

4. Discussion

The results obtained in the present study indicate that the young hypercholesterolemic population studied, made up of children and their FH parents, does not show lower erythrocyte deformability than their corresponding normolipemic controls, although a trend toward a discreetly lower erythrocyte elongation index in the FH groups was observed at the different shear stresses used (6, 12, 30 and 60 Pa). The EEI was evaluated only at high shear stresses because at low ones this index gives too high a variation coefficient. Therefore, the most reproducible results are obtained at high shear stresses, as reported by

us in an earlier study [23] and by other authors [24]. The fact that both the hypercholesterolemic and control group children had lower EEI than the hyperlipemic and normal adults is a consequence of the hematometric values peculiar to childhood, which are characterized by the presence of hypochromic microcytic red blood cells. Moreover, the correlations between the EEI and erythrocyte indexes (positive correlation with MCV, negative with MCHC) corroborate this. On the other hand, the lack of correlation between the EEI at the different shear stresses used and the plasma lipids and lipoproteins suggests that in the young hypercholesterolemic population studied, with the mean cholesterol values observed, the plasma hypercholesterolemia per se does not produce changes in the lipid composition of the red blood cell membrane that could induce decreased erythrocyte deformability. Given that in the present study no alterations in the vascular tree were detected in the young hypercholesterolemic subjects by a carotid ultrasound echo-Doppler, it seems reasonable to think that in young hypercholesterolemics without concomitant atherosclerotic alterations the deformability of the red blood cell is not affected. There may be damage to the vascular tree in older hypercholesterolemics even if the patients are asymptomatic (silent atherosclerosis) [25]. Blood flow conditions are known to be modified in the post-stenotic vascular areas, as a result of which stasis areas are created that can damage the red blood cell and its rheological properties [4,5,21]. Perhaps the disparity of criteria with respect to erythrocyte deformability in familial hypercholesterolemic patients [2,9,13,14,22,24] is due – regardless of the methodology used – to differences in the state of the vascular tree related to the age of the population studied. Of the 13 FH patients studied by Beigel [1], whose erythrocyte deformability showed a decrease when tested by filtration techniques, eleven had suffered ischemic cardiopathies and their mean age was 50 ± 7 years. In another study using fluorescence polarization techniques, Levy [13] observed decreased fluidity of the erythrocyte membrane in the eight subjects studied with severe FH, ages 41–65. In view of the results obtained in the present study we conclude that the young FH subjects without atherosclerotic lesions demonstrable on a carotid ultrasound echo-Doppler do not have decreased erythrocyte deformability, determined by laser diffractometry techniques, and that changes in deformability observed by other authors [1,13,23] could be due not to the hypercholesterolemia itself but to a concomitant injury to the vascular tree.

Acknowledgements

We thank Amparo Romero and Mª José Sentí for their technical assistance with these studies.

References

[1] Y. Beigel, J. Fuchs, M. Snir, Y. Lurie, P. Green and M. Djaldetti, Lovastatin therapy in heterozygous familial hypercholesterolemic patients: effect on blood rheology and fibrinogen levels, *J. Intern. Med.* **230** (1991), 23–27.
[2] M. Bo and I. Bonino, Hemorheologic and coagulative pattern in hypercholesterolemic subjects treated with lipid-lowering drugs, *Angiology* **42** (1991), 106–113.
[3] M. Burstein, H.R. Scholcnick and R. Morfin, Rapid method for isolation of lipoproteins from serum by precipitation with polyanions, *J. Lipid Res.* **11** (1970), 583.
[4] G. Caimi, A. Serra, A. Catania, S. D'Asaro, R. Lo Presti and A. Sarno, The RBC membrane fluidity is decreased in vascular atherosclerotic disorders although no changes in the percentage of different phospholipids of the RBC membrane, *Clin. Hemorheol*. **10** (1990), 449–458.
[5] R.A. Cooper, E.C. Arner, J.S. Wiley and J.S. Shattil, Modification of red cell membrane structure by cholesterol-rich lipid dispersion, *J. Clin. Invest*. **55** (1975), 115–125.
[6] A. Chabanel, M. Flamm, K.L.P. Sung, M.M. Lee, D. Schachter and S. Chien, Influence of cholesterol content on red cell membrane viscoelasticity and fluidity, *Biophys. J*. **44** (1983), 171–179.

[7] International Committee for Standardization in Haematology, Expert Panel on Blood Rheology, Guidelines for measurement of blood viscosity and erythrocyte deformability, *Clin. Hemorheol.* **6** (1986), 439–453.
[8] C.C. Heuck and G. Schlierf, Nephelometry of apolipoprotein B in human serum, *Clin. Chem*. **25** (1979), 221–226.
[9] R.H. Jay, M.M. Rampling and D.J. Betteridge, Abnormalities of blood rheology in familial hypercholesterolemia: effects of treatment, *Atheroslerosis* **85** (1990), 249–256.
[10] R.H. Jay, S.N. McCarthy, M.W. Rampling and D.J. Betteridge, Blood rheology and fibrinogen in children with familial hypercholesterolemia, *Atherosclerosis* **91** (1991), 117–121.
[11] P.H. Jones, A clinical overview of dyslipemias; treatment strategies, *Am. J. Med*. **93** (1992), 187–198.
[12] H. Leonhardt, H.R. Arntz and U.H. Klemens, Studies of plasma viscosity in primary hyperlipoproteinemia, *Atherosclerosis* **28** (1977), 29–40.
[13] Y. Levy, R. Leibowitz, M. Aviram, J.G. Brood and V. Cogan, Reduction of plasma cholesterol by lovastatin normalizes erythrocyte membrane fluidity in patients with severe hypercholesterolemia, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **34** (1992), 427–430.
[14] G.D.O. Lowe, M.M. Drummond, P. Stromber, A.R. Lorimer and C.D. Forbes, Determinants of blood rheology in type II hyperlipoproteinemia, *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. **41**(Suppl.) (1981), 156–263.
[15] G.D.O. Lowe, B. McArdle, P. Stromberg, A.D. Lorimer, S. Forbes and C.R. Prentice, Increased blood viscosity and fibrinolytic activity in type II hyperlipoproteinemia, *Lancet* **1** (1982), 472–475.
[16] N. Massen, W. Kleeman, U. Martens, K.M. Braumann and D. Boning, Changes of osmolality in blood draining the working muscles of patients with arterial occlusive disease, *Pflügers Arch.* **403**(Suppl.) (1985), R-36.
[17] National cholesterol education program report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents, *Pediatrics* **89** (1992), 529–584.
[18] S.H. Quarpordt and H.L. Hilderman, Quantification of the *in vitro* free cholesterol exchange of human red cells and lipoproteins, *J. Lipid Res*. **11** (1970), 528–535.
[19] P. Ruef, J.M.B. Pöschl and O. Linderkamp, The rheodyn SSD for measuring erythrocyte deformability, *Biorheology* **32** (1995), 357–358.
[20] J.F. Stoltz, S. Gaillard, D. Rouselle, P. Voisin and P. Drowin, Rheological study of blood during primary hyperlipoproteinemia, *Clin. Hemorheol.* **1** (1981), 227–232.
[21] J. Stuart, Hemorheological effects of erythrocyte dehydration in thrombotic disorders, *Rev. Port. Hemorheol*. **3** (1989), 83–89.
[22] A. Vayá, M. Martínez, R. Carmena and J. Aznar, The lipid composition of red blood cells and their hemorheological behavior in patients with primary hyperlipoproteinemia, *Clin. Hemorheol*. **13** (1993), 447–457.
[23] A. Vayá, M. Martínez, P. Solves, J.L. Bbarbera and J. Aznar, Red blood cell deformability determined by the Rheodyn SSD in familial hypercholesterolemia, *Clin. Hemorheol.* **16** (1996), 515–522.
[24] A. Vayá, M. Martínez, J. Dalmau, Mª M. Velert and J. Aznar, Hemorheological changes in children with familial hypercholesterolemia, *Clin. Hemorheol.* **16** (1996), 549–557.
[25] A.P.J. Wojchiechowski, L.O. Hughes, E.B. Raftery, A.F. Winder and J.E.F. Pohl, Detection of asymptomatic coronary artery disease in familial hypercholesterolemia, *Lancet* **1** (1989), 1202.
[26] H. Zhao, X. Wang, M. Gentils, G. Cauchois and J.F. Stoltz, Evaluation of erythrocyte deformability by two laser light scattering methods, in: *10th European Conference on Clinical Hemorheology*, Lisbon, 29 June–2 July 1997, Bol. Soc. Port. Hemorheol. Microcirc. **12**(Suppl.) (1997), 72.

3.2.6. PLASMA THROMBOMODULIN IS NOT INCREASED IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA CHILDREN WITH RHEOLOGICAL ALTERATIONS

- Clin Hemorheol Microcirc 1998; 19: 133-138

  Estudio de la trombomodulina plasmática en 29 niños y adolescentes afectos de hipercolesterolemia familiar y 25 controles.

Clinical Hemorheology and Microcirculation 19 (1998) 133–138
IOS Press

Plasma thrombomodulin is not increased in familial hypercholesterolemic children with rheological alterations

Amparo Vayá [a,*], Marcial Martínez [a], Jaime Dalmau [b], Roberto Martí [a], Antonio Ballesta [c] and Justo Aznar [a]

[a] *Hemorheology Unit, Department of Clinical Pathology, La Fe Hospital, Valencia, Spain*
[b] *Pediatric Unit, La Fe Hospital, Valencia, Spain*
[c] *Radiology Service, La Fe Hospital, Valencia, Spain*

Abstract. In order to ascertain whether hemorheological alterations precede the atherosclerotic lesion in familial hypercholesterolemia (FH), we studied the lipid and hemorheological profile of 29 heterozygous FH children (12 males and 17 females), aged 12 ± 3 years, and a well-matched control group (CG), and assessed their plasma thrombomodulin level as an early marker of endothelial injury. No differences were found between FH children's plasma thrombomodulin values (31.7 ± 11.2 ng/ml) and those of the CG (27.8 ± 15 ng/ml). However, the rheological variables of FH children and the CG were statistically different ($p < 0.001$) for fibrinogen (Fbg): 266 ± 48 mg/dl vs. 205 ± 32 mg/dl; erythrocyte aggregation at stasis (EAM_0): 4.6 ± 1.2 vs. 3.3 ± 0.9; erythrocyte aggregation at low shear (EAM_1): 7.9 ± 1.7 vs. 6.1 ± 0.8; and plasma viscosity (PV): 1.18 ± 0.03 cP vs. 1.12 ± 0.04 cP. Correlations between rheological parameters and lipids were found. The normal values obtained in FH children for plasma thrombomodulin suggest that the hemorheological alterations appear prior to the vascular injury, are in part related to dyslipemia and could contribute to the development of the atherosclerotic process by modifyng blood flow conditions.

Keywords: Thrombomodulin, hypercholesterolemia, rheology

1. Introduction

Familial hypercholesterolemia (FH) is known to be associated with a variety of hemorheological alterations [13,18,20,32,34,35]. However, it is not clear whether the dyslipemia itself is able to produce these alterations or if they are present only in hypercholesterolemic patients with atherosclerotic disease [14, 17,36]. In order to answer this question, in a previous study [38] we examined the rheological profile together with a carotid ultrasound Doppler-duplex of children suffering from FH. Our results indicated that FH children showed some rheological alterations which appeared without vascular atherosclerotic lesions demonstrable on a carotid ultrasound Doppler-duplex. Given the fact that this method permits recognition of established vascular lesions at the stage in which flat plaques produce asympthomatic obstruction of the lumen [28], we decided to do another study with the same group of FH children to ascertain by means of thrombomodulin quantification, an early marker of endothelial injury [4], whether hemorheological alteration precede the appearance of endothelial lesions.

[*] Complete address: Dr. Amparo Vayá, Hemorheology Unit, Department of Clinical Pathology, 2° P. Gobierno, Hospital La Fe, Avda. Campanar 21, 46009 Valencia, Spain. Fax: +3868789.

1386-0291/98/$8.00 © 1998 – IOS Press. All rights reserved

2. Patients and methods

2.1. Patients

Twenty-nine children (12 males and 17 females) aged 5–16 years ($X = 12 \pm 3$) suffering from FH were studied. They were recruited from the group of 40 FH children previously studied [38]. None of the children showed hypertension or alterations of the biochemical profile apart from the lipid disorder, and all secondary causes of hypercholesterolemia were ruled out. They had previously been classified on the bases of their lipid profile and the family study as heterozygous FH, according to the Cortner criteria [6] and those of the National Cholesterol Education Program for children and adolescents [22]. When the rheological study and the plasma thrombomodulin were quantified, 7 children were taking statins, 10 were on ionic interchange resins, and the others received diet-based treatment. The carotid ultrasound Doppler-duplex was repeated in all the children but showed no alterations. The control group was made up of 25 healthy children who were age-, sex-, weight- and height-matched with the patient group. They were recruited from volunteers who were to undergo minor surgery, and whose cholesterol levels were below 200 mg/dl. The controls showed no alterations either in the biochemical profile or in the basic hematological analysis.

2.2. Methods

Venous blood samples were collected from the antecubital vein without venous occlusion, after fasting for at least 12 h. The first 5 ml were employed for the biochemical and hematological tests, the next 3 ml for the plasma thrombomodulin (TM) quantification, and 3 ml more were obtained for the hemorheological analyses. Tubes containing trisodium citrate for thrombomodulin determination were centrifuged at 2,000 g for 10 min at 4°C, and plasma was stored at −20°C until testing. In accordance with the Committee on Hemorheology Standarization [9] rheological measurements were performed within the first two hours to avoid deterioration of blood rheological properties. The patients and controls were processed simultaneously.

Plasma lipids. Total serum cholesterol and triglycerides were measured by enzymatic techniques using a Bayer RA 1000 autoanalyzer (Bayer Diagnostic, Tarrytown, New York, USA). HDL cholesterol was measured after precipitation with heparin and manganese [41], and LDL cholesterol was calculated using the Friedewald formula [8]. Apo A_1 and apo B were quantified by immunonephelometry [11] using specific antibodies from Beckman (Beckman Instruments, CA, USA). Basic hematological parameters were measured in a Sysmex NE 8000 autoanalyzer (TOA Medical Electronics, Kobe, Japan).

Fibrinogen was determined in an ACL-300 autoanalyzer (Instrumentation Laboratory, IL, Milano, Italy). Erythrocyte aggregation at stasis (EAM_0) and at low shear rate of 3 s^{-1} (EAM_1) was determined in an Erythrocyte MA-1 aggregometer [27] at an adjusted hematocrit of 40–45%. Plasma viscosity (PV) was measured in a Fresenius capillary viscosimeter [15] at 37°C.

Plasma thrombomodulin was determined by an immunoenzymatic technique on solid support (plaque micro-ELISA), as described by Amiral [1]. The technique employs two antithrombomodulin monoclonal antibodies, which have a strong avidity and react with different epitopes of the molecule. The coefficient of variation between and within each test was less than 10%. The ELISA kits were supplied by Diagnostica Stago (Asniéres-Sur-Seine, France).

The Student's t-test was used to compare the normal controls and hyperlipemic patients. Correlation analysis was carried out by a standard statistical technique (Oxstat, Hewlett Packard).

Table 1

Mean and SD values for plasmatic lipids and apolipoproteins (mg/dl) in familial hypercholesterolemic children and in the control group

	T-Chol	TG	LDL-Chol	apo B	apo A_1	apo B/A_1
FH	266	64	194	132	126	1.05
$n = 29$	34	20	37	24	21	0.32
	***	ns	***	***	ns	***
CG	160	74	92	77	135	0.58
$n = 25$	22	33	23	19	20	0.13

ns: not significant; $^{***}p < 0.001$; FH: familial hypercholesterolemia; CG: control group.

Table 2

Mean and SD values for hemorheological parameters and plasma thrombomodulin in familial hypercholesterolemic children and in the control group

	Fbg (mg/dl)	EAM_0	EAM_1	PV (cP)	TM (ng/ml)
FH	266	4.6	7.9	1.18	31.7
$n = 29$	48	1.2	1.7	0.03	11.2
	***	***	***	***	ns
CG	205	3.3	6.1	1.12	27.8
$n = 25$	32	0.9	0.8	0.04	15.1

ns: not significant; $^{***}p < 0.001$; EAM_0: erythrocyte aggregation at stasis; EAM_1: erythrocyte aggregation at 3 s^{-1}; PV: plasma viscosity; TM: thrombomodulin; FH: familial hypercholesterolemia; CG: control group.

3. Results

Table 1 shows the results of plasmatic lipids and apolipoproteins in familial hypercholesterolemic children and in the control group. FH children differ significantly ($p < 0.001$) in T-Chol, LDL-Chol apo B and apo B/A_1. There are no statistically significant differences between the TG levels of patients and controls.

Table 2 indicates the hemorheological parameters and thrombomodulin values of FH children and the control group. All the hemorheological parameters determined (Fbg, EAM_0, EAM_1 and PV) are highly statistically significant with respect to the control group. Conversely, TM shows no statistical differences, when we compare FH children (31.7 ± 11.2 ng/ml) with CG (27.8 ± 15.1 ng/ml). Moreover, no significant differences are observed (data not shown) when the TM values of the seven FH children taking pravastatin (37.1 ± 10.8 ng/ml) are compared with those of the FH children not taking this medication (30.2 ± 11 ng/ml). The leucocyte count and the hematocrit (data not shown) indicate no statistically significant differences between FH children and the control group.

Table 3 gives the correlations between the hemorheological and other parameters analyzed and their levels of statistical significance in FH children. As to be expected, Fbg show statistically significant correlations with EAM_0, EAM_1 and PV. In addition, both PV and EAM_1 correlate with T-Chol.

Table 3
Correlations (r) between hemorheological and other parameters in FH children and their statistical significance (p)

	r	p
EAM_1/Fbg	0.534	<0.01
EAM_0/Fbg	0.530	<0.01
EAM_1/PV	0.560	<0.01
PV/Fbg	0.567	<0.01
PV/T-Chol	0.300	<0.05
EAM_1/T-Chol	0.320	<0.05

4. Discussion

Thrombomodulin (TM) is an endothelial cell membrane glycoprotein, the plasma levels of which depend on the integrity of the endothelium [4]. Therefore, the measurement of plasma TM is a valuable diagnostic tool for evaluating vascular endothelium damage [3]. In several pathological conditions plasma TM levels increase [3,29,33]. It is well known that hypercholesterolemia can cause a vascular endothelial injury followed later by atherosclerosis [25]. In the present study the TM values of the FH children were not found to be higher than those of the control group, but our findings could not be compared with those of other authors because the literature contains no studies on pediatric FH populations. Other authors have reported elevated TM levels in hypercholesterolemic patients who also had manifest ischemic coronary disease [39]. Similar results have been obtained in patients with atherosclerosis affecting other vascular areas, like peripheral occlusive arterial disease [3,29,33].

Since pravastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, can decrease TM levels [39,40] and seven of the 28 children in our study were taking this drug, this might be expected to be responsible to some extent for the normal TM values we obtained. This hypothesis, however, is ruled out by the fact that there was no difference between the TM values of the subjects taking pravastatin and those not taking it, as indicated in our comments on the results obtained.

The hemorheological study showed definite alterations in the FH children: increased levels of fibrinogen, of erythrocyte aggregation both at stasis and at a low shear rate, and of plasma viscosity. These values coincide with those obtained in a previous study with the same children two years earlier [38].

With respect to the increase in fibrinogen observed in FH children, Lowe [19] also reported that young patients with type II hyperlipoproteinemia had prematurely high fibrinogen levels. This increase cannot be attributed in our study to endothelial damage because the thrombomodulin levels, which are considered a good marker of endothelial damage are in the normal range [4]. Some authors have suggested that the fibrinogen concentration is affected by heredity [10]. In consonance with this observation, other researchers found increased fibrinogen concentrations in relatives of people who suffered early acute myocardial infarction [2,24]. The increase in fibrinogen observed in the present study may be influenced by heredity and, in this case, could constitute a genetic marker for atherosclerotic disease appearing later.

Regarding to plasma viscosity and erythrocyte aggregation, it must be emphasized that both show a positive correlation with the fibrinogen content, but the correlation with serum cholesterol, though less statistically significant, is also positive. The influence of lipids on plasma viscosity and erythrocyte aggregation has been confirmed by other authors [7,18,23,26,30,37]. In relation to plasma viscosity, epidemiological studies have shown that it correlates with both total cholesterol and apo B regardless of the fibrinogen level [16,17,19]. In addition, in patients with hyperlipidaemia, several authors [7,18,30] found

an increase in plasma viscosity related to an increase in cholesterol, triglycerides and plasma lipoproteins. As far as the effect that lipids have on erythrocyte aggregation is concerned, other authors [12,23,31,37] have also found an association between erythrocyte aggregation and lipoproteins in hypercholesterolemic patients.

Increased plasma viscosity is known to be able to induce atherogenesis by increasing shear stress in the vascular endothelium or by promoting interactions between blood components and the artery wall in areas of flow separation [21]. On the other hand, increases in erythrocyte aggregation can hinder blood flow in certain areas, thus favoring occlusive phenomena [5].

The results of the present study show that FH children have rheological alterations due, in part, to the dyslipemia itself and in absence of endothelial lesions evaluated in terms of TM levels. This suggests that these alterations appear prior to endothelial injury and could favor the development of an atherosclerosis process.

References

[1] J. Amiral, M. Adam, F. Mimilia, I. Larrivaz, B. Chambrette and M.C. Boffa, A new assay for soluble forms of thrombomodulin in plasma, *Thromb. Haemostas.* **65** (1991), 947.

[2] L. Bara, V. Nicaud, L. Tiret, F. Cambien and M.M. Samama, Expression of paternal history of premature myocardial infarction on fibrinogen, factor VII and PAI-1 in European offspring. The EARS study, *Thromb. Haemostas.* **71** (1994), 434–440.

[3] A.D. Blann, M. Seigneur, R.A. Adams and C.N. McCollumn, Neutrophil elastase, von Willebrand factor, soluble thrombomodulin and percutaneous oxygen in peripheral atherosclerosis, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **12** (1996), 218–222.

[4] M.C. Boffa, M. Karmochkine and M. Berard, Plasma thrombomodulin as a marker of endothelium damage, *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* **33** (1991), 529–530.

[5] S. Chien and L.A. Sung, Physico chemical basic and clinical implications of red cell aggregation, *Clin. Hemorheol*. **7** (1987), 71–92.

[6] J.A. Cortner, P.M. Coales and P.R. Gallgher, Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood, *J. Pediatr.* **116** (1990), 514–519.

[7] D. Eterovic, I. Pintaric, J. Tocilj and Z. Reiner, Determinants of plasma viscosity in primary hyperlipoproteinemias, *Clin. Hemorheol*. **15** (1995), 841–850.

[8] W.T. Friedewald, I.R. Lewy and D.S. Fredrichson, Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of preparative ultracentrifuge, *Clin. Chem*. **18** (1972), 499–502.

[9] International Committee for Standartization in Haematology, Expert Panel on Blood Rheology, Guidelines for measurement of blood viscosity and erythrocyte deformability, *Clin. Hemorheol*. **6** (1986), 439–453.

[10] A. Hamsten, L. Iselius, U. De Faire and M. Blombach, Genetic and cultural inheritance of plasma fibrinogen concentration, *Lancet* **2** (1987), 988–990.

[11] C.C. Heuck and G. Schlierf, Nephelometry of apolipoprotein B in human serum, *Clin. Chem*. **25** (1979), 221–226.

[12] R. Koppensteiner, E. Minar and H. Ehringer, Effect of lovastatin on hemorheology in type II hyperlipoproteinemia, *Atherosclerosis* **83** (1990), 53–58.

[13] R.H. Jay, M.W. Rampling and D.J. Betteridge, Abnormalities of blood rheology in familial hypercholesterolemia: effects of treatment, *Atherosclerosis* **85** (1990), 249–256.

[14] R.H. Jay, S.N. McCarthy, M.W. Rampling and D.J. Betteridge, Blood rheology and fibrinogen in children with familial hypercholesterolemia, *Atherosclerosis* **91** (1991), 117–121.

[15] F. Jung, H.G. Roggenkamp, R. Schneider and H. Kiesewetter, Das Kapillarschlauch-Plasmaviskosimeter ein neues Messgerät zur Quantifizierung der Blutplasmaviskosität, *Biomed. Technik*. **28** (1983), 249–252.

[16] F. Jung, G. Pindur and H. Kiesewetter, Plasma viscosity dependence on proteins and lipoproteins: results of the Aachen study, *Clin. Hemorheol.* **12** (1992), 557–571.

[17] W. Koenig, M. Sund, E. Ernst, W. Mraz, V. Hombarch and K. Ulrich, Association between rheology and components of lipoproteins in human blood, *Circulation* **85** (1992), 2197–2204.

[18] H. Leonhardt, H.R. Arntz and U.H. Klemens, Studies of plasma viscosity in primary hyperlipoproteinemia, *Atherosclerosis* **28** (1977), 29–40.

[19] G.D.O. Lowe, W.C.S. Smith, H.D. Tunstall-Pedoe, I.K. Crombie, S.E. Lennie, J. Anderson and J.C. Barbenel, Cardiovascular risk and hemorheology. Results from the Scottish heart health study and the Monica project, Glasgow, *Clin. Hemorheol.* **8** (1988), 517–524.

[20] G.D.O. Lowe, B. McArdle, P. Stromberg, A.D. Lorimer, S. Forbes and C.R. Prentice, Increased blood viscosity and fibrinolytic activity in type II hyperlipoproteinemia, *Lancet* **1** (1982), 472–475.
[21] G.D.O. Lowe, Blood viscosity and cardiovascular disease, *Thromb. Haemostas.* **67** (1992), 494–498.
[22] National Cholesterol Education Program, Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents, *Pediatrics* **89** (1992), 525–584.
[23] S.M. Razavian, V. Atger, M. Giral, M. Cambillau, M. Del-Pino, A.C. Simon, J. Moatti and J. Levenson, Influence of HDL subfractions on erythrocyte aggregation in hypercholesterolemic men, *Arterioscler. Thromb.* **14** (1994), 361–366.
[24] M.C. Roncaglioni, L. Santoro, B. D'Avanzo, E. Negri, A. Nobili, A. Ledda, F. Pietrapaolo, M.G. Franzosi, C. La Vecchia, G.A. Feruglio and A. Maseri, Role of family history in patients with myocardial infarction: an Italian case-control study, *Circulation* **85** (1992), 2065–2072.
[25] R. Ross, The pathogenesis of atherosclerosis. An update, *New Engl. J. Med*. **314** (1986), 488–500.
[26] G. Ruhenstroth-Bauer, G. Mossmer, J. Ottl, S. Koenig-Erich and G. Heinemann, Heigly significant negative correlations between erythrocyte aggregation value and serum value concentration of high density lipoprotein cholesterol in a sample from a normal population and in patients with coronary heart disease, *Eur. J. Clin. Invest.* **17** (1987), 275–279.
[27] H. Schmid-Schönbein, E. Volger, P. Teitel, H. Kiesewetter, V. Daver and L. Heilmann, New hemorheological techniques for the routine laboratory, *Clin. Hemorheol*. **2** (1983), 93–95.
[28] H.M. Schuster, K.K. Kroner, C. Keller, F.A. Spengel, G. Wolfram and N. Zöllner, Atherosclerosis of the carotid arteries documented by Duplex Scan as a predictor of coronary artery disease in familial hyperlipidemias, *Klin. Wschr.* **65** (1987), 34–39.
[29] M. Seigneur, P. Dufourcq, C. Conrit, J. Constants, P. Merice, A. Pruvost, J. Amiral, D. Midy, J.C. Baste and M.R. Boisseau, Levels of plasma thrombomodulin are increased in atheromatous arterial disease, *Thromb. Res*. **71** (1993), 423–431.
[30] A.H. Seplowitz, S. Chien and F.R. Smith, Effects of lipoproteins on plasma viscosity, *Atherosclerosis* **38** (1981), 89–95.
[31] E. Simon, S.M. Razavian, J. Le Beyec, V. Atger, J.L. Paul, A. Simon, N. Moatti and J. Levenson, Influence of lipoprotein subfractions on dextran- and fibrinogen-induced erythrocyte aggregation, *Clin. Hemorheol.* **15** (1995), 667–676.
[32] J.F. Stoltz, S. Gaillard, D. Rouselle, P. Voisin and P. Drowin, Rheological study of blood during primary hyperlipoproteinemia, *Clin. Hemorheol*. **1** (1981), 227–232.
[33] M. van den Berg, G.H. Boers, D.G. Franken, H.J. Blom, G.J. van Kamp, C. Jakobs, J.A. Rauwerda, C. Kluft and C.D. Stehouwert, Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in young patients with peripheral arterial occlusive disease, *Eur. J. Clin. Invest.* **25** (1995), 176–181.
[34] A. Vayá, M. Martínez, R. Carmena and J. Aznar, The lipid composition of red blood cells and their hemorheological behavior in patients with primary hyperlipoproteinemia, *Clin. Hemorheol*. **13** (1993), 447–457.
[35] A. Vayá, M. Martínez, M.T. Santos, J. Valles, I. Llopis and J. Aznar, Lipid peroxides and red blood cell deformability in familiar hypercholesterolemia, *Clin. Hemorheol.* **15** (1995), 677–680.
[36] A. Vayá, M. Martínez, J. Aznar, A. Gilsanz and J.L. Barbera, Hemorheological profile in primary hyperlipemic patients with and without ischemic events, *Rev. Iberoamer. Thromb. Haemostas.* **8** (1995), 74–77.
[37] A. Vayá, M. Martínez, R. Carmena and J. Aznar, Red blood cell aggregation and primary hyperlipoproteinemia, *Thromb. Res*. **72** (1993), 119–126.
[38] A. Vayá, M. Martínez, J. Dalmau, M.M. Velert and J. Aznar, Hemorheological changes in children with familial hypercholesterolemia, *Clin. Hemorheol.* **16** (1996), 549–557.
[39] H. Wada, Y. Mori, T. Kaneko, Y. Wakita, T. Nakase, K. Minamikawa, M. Ohiwa, S. Tamak, M. Tanigawa and S. Kageyama, Elevated plasma levels of vascular endothelial cell markers in patients with hypercholesterolemia, *Am. J. Hematol.* **44** (1993), 112–116.
[40] H. Wada, Y. Mori, T. Kaneko, Y. Wakita, K. Minamikawa, M. Ohiwa, S. Tamaki, N. Yokoyama, T. Kobayashi and K. Deguchi, Hypercoagulable state in patients with hypercholesterolemia: effects of pravastatin, *Clin. Therap.* **14** (1992), 829–834.
[41] G.R. Warnick and J.J. Abers, A comprehensive evaluation of the heparin–manganese precipitation procedure for estimating high density lipoprotein cholesterol, *J. Lip. Res.* **19** (1978), 65–76.

3.2.7. HEMORHEOLOGICAL CHANGES IN CHILDREN WITH POLYGENIC HYPERCHOLESTEROLEMIA

- Clin Hemorheol Microcirc 1998; 19: 259-262

  Estudio de parámetros hemorreológicos en 21 pacientes afectos de hipercolesterolemia poligénicas y 31 controles.

Clinical Hemorheology and Microcirculation 19 (1998) 259–262
IOS Press

Mini report

Hemorheological changes in children with polygenic hypercholesterolemia

Amparo Vayá [a,*], Marcial Martínez [a], Jaime Dalmau [b] and Justo Aznar [a]
[a] *Department of Clinical Pathology, Valencia, Spain*
[b] *Pediatric Nutrition Unit, La Fe Hospital, Valencia, Spain*

Abstract. In order to ascertain whether polygenic hypercholesterolemia (PH), the most common cause of small increases in plasma lipids during childhood, is associated with rheological alterations, we determined the hemorheological and lipid profile of 21 PH children (12 males, 9 females) and a well-matched control group (CG). In addition, a carotid ultrasound was done on all the PH children, but showed no alterations. When compared with the CG, PH children showed increased erythrocyte aggregation both at stasis (EAM_0) (4.39 ± 1.15 vs. 3.75 ± 1.02), $p < 0.05$, and at low shear rate (EAM_1) (8.22 ± 1.42 vs. 7 ± 1.39), $p < 0.01$, and increased plasma viscosity (PV) (1.19 ± 0.04 cP vs. 1.15 ± 0.04 cP), $p < 0.01$. These results reinforce the hypothesis that lipid metabolic alterations are associated with specific rheological modifications in absence of a demonstrable atherosclerotic lesion.

Keywords: Polygenic hypercholesterolemia, children, hemorheology

1. Introduction

In a previous study [7] we found an altered rheological profile consisting of increased erythrocyte aggregation and plasma viscosity in children with familial hypercholesterolemia (FH) even though they showed no vascular lesions on the carotid echo-Doppler. The aim of the present study is to ascertain whether polygenic hypercholesterolemia (PH), the most common cause of small increases in plasma lipids during childhood [5], is also associated with some specific rheological alterations even though the increase that characterizes this kind of hyperlipoproteinemia is only moderate. If it were, this finding would reinforce our previous study [7] showing that mild plasma lipid modifications are associated also with hemorheological alterations in absence of demonstrable vascular lesion.

2. Materials and methods

2.1. Patients

Twenty one children (12 male, 9 female) aged 9–12 years ($x = 9.75 \pm 3.86$) who had been diagnosed as having polygenic hypercholesterolemia according to the Cortner criteria [1] and the National Cholesterol Education Program for children and adolescents [5] entered the study. None of the children showed

*Complete address: Dr Amparo Vayá, Hemorheology Unit, Department of Clinical Pathology, 2° P. Gobierno, Hospital La Fe, Avda. Campanar 21, 46009 Valencia, Spain. Fax: + 3868789.

1386-0291/98/$8.00 © 1998 – IOS Press. All rights reserved

hypertension or alterations of the biochemical profile apart from the lipid disorder, and all secondary causes of hypercholesterolemia were ruled out. When the study was carried out the children were only under lipid-lowering dietetic treatment. The carotid echo-Doppler done on all of them gave no evidence of pathologies. The control group was made up of 21 children who were to undergo minor surgery for such things as strabismus and were age and sex-matched with the PH patients. They were not taking any drug before surgery.

2.2. Methods

Blood samples were taken from the antecubital vein with the subject seated and without venous occlusion after an overnight fast of 12 h. In accordance with the Committee on Hemorheology Standarization [2], hemorheological analysis was carried out within the first two hours to avoid deterioration of the rheological properties of the blood. The patients and controls were processed simultaneously.

Plasma lipids: Total cholesterol (T-Chol), Triglycerides (TG), LDL cholesterol (LDL-Chol), apo B and apo A_1 were determined as previously [7].

Hemorheological parameters: Fibrinogen was determined in an ACL-300 autoanalyzer (Instrumentation Laboratory, IL, Milano, Italy). Erythrocyte aggregation at stasis (EAM_0) and at a low shear rate of 3 s^{-1} (EAM_1) was determined in an Erythrocyte MA-1 Aggregometer [6] at an adjusted hematocrit of 40–45%. Plasma viscosity (PV) was measured in a Fresenius capillary viscosimeter [3] at 37°C. Blood viscosity (BV) at two shear rates (230 and 23 s^{-1}) was determined in a Brookfield DV-II viscosimeter (Stougthon, MA, USA) at 37°C at an adjusted hematocrit of 40–45%. Basic hematological parameters (leucocyte count and hematocrit) were measured in a Sysmex NE 8000 autoanalyzer (TOA Medical Electronics, Kobe, Japan).

The Student's t-test was used to compare the controls and hyperlipemic patients.

3. Results

Table 1 shows the results on plasma lipids and apolipoproteins in polygenic hypercholesterolemia and in the control group. As can be observed, PH children differ significantly ($p < 0.001$) in T-Chol, LDL-Chol and apo B from the control group.

Table 2 indicates the hemorheological parameters in PH children and in the control group. The most relevant hemorheological findings in PH children are the significant increase in erythrocyte aggregation at a low shear rate ($p < 0.01$) and the modest increase in erythrocyte aggregation at stasis ($p < 0.05$). Plasma viscosity also shows a significant increase ($p < 0.01$). Although a tendency for the fibrinogen rate

Table 1

Mean and SD values for plasmatic lipids and apolipoproteins (mg/dl) in children with polygenic hypercholesterolemia (PH) and in the control group (CG)

	T-Chol	TG	LDL-Chol	apo B	apo A_1
PH	229***	72 ns	155***	120***	130 ns
$n = 21$	16	27	14	14	28
CG	149	55	103	82	126
$n = 21$	24	15	21	14	18

ns: not significant; $^{***}p < 0.001$.

Table 2
Mean and SD values for hemorheological parameters in polygenic hypercholesterolemia (PH) and in the control group (CG)

	Fbg mg/dl	EAM_0	EAM_1	PV cP	BV 230 s^{-1} cP	BV 23 s^{-1} cP
PH	274 ns	4.39^{*}	8.22^{**}	1.19^{**}	4.08 ns	6.78 ns
$n = 21$	59	1.15	1.42	0.04	0.35	0.92
CG	245	3.75	7.00	1.15	4.02	6.43
$n = 21$	49	1.02	1.39	0.04	0.35	0.88

ns: not significant; $^{*}p < 0.05$; $^{**}p < 0.01$; Fbg: fibrinogen; EAM_0: erythrocyte aggregation at stasis; EAM_1: erythrocyte aggregation at 3 s^{-1}; PV: plasma viscosity; BV: blood viscosity; cP: centipoise.

to be greater in PH children than in controls was observed, the difference is not statistically significant. Blood viscosity at 230 and 23 s^{-1} does not differ from the control values.

The leucocyte count and the hematocrit (data not shown) do not indicate any statistically significant difference between patients and control group (leucocytes: $(6.18 \pm 1.32) \times 10^9$/l vs. $(6.55 \pm 1.4) \times 10^9$/l; hematocrit: $38 \pm 2\%$ vs. $38 \pm 2\%$).

The correlations between the hemorheological and other parameters analyzed are only statistically significant ($p < 0.05$) between EAM_1 and Fbg ($r = 0.433$), and EAM_1 and PV ($r = 0.440$). The correlation between PV and T-Chol ($r = 0.300$) does not reach statistical significance.

4. Discussion

The results obtained in the present study indicate that in spite of the fact that the increase observed in plasma lipids is only moderate, children with polygenic hypercholesterolemia show certain hemorheological alterations. Basically these are increased erythrocyte aggregation both at a low shear rate and at stasis, and increased plasma viscosity. It is well known that both of these hemorheological parameters depend on fibrinogen, but they are also affected by the level of plasma lipids [4]. In the children in our study with polygenic hypercholesterolemia the rise in plasma cholesterol was moderate, as was to be expected in this kind of hyperlipoproteinemia. With respect to fibrinogen, we found no statistically significant differences between polygenic hypercholesterolemic children and the controls but did observe a tendency for the former to have higher fibrinogen levels. Moreover, the correlation observed between erythrocyte aggregation and fibrinogen among the patients suggests that this plasma factor has a positive influence on red blood cell aggregation. On the other hand, although the correlation between plasma viscosity and total cholesterol is not significant – perhaps because of the limited number of patients – the r value of 0.300 makes it reasonable to believe that the increase in plasma viscosity is also due in part to plasma cholesterol, as was the case in an earlier study [7].

In summary, then, we can say that while the rheological alterations in PH children are as a whole less noteworthy and correspond to a lower lipid profile, they are nevertheless comparable to those detected previously in familial hypercholesterolemic children [7,8]. The fact that these hemorheological changes are present even when the rise in plasma lipids is moderate and in absence of vascular injuries (no pathologies on the carotid echo-Doppler) reinforces the hypothesis that lipid metabolic alterations are associated with specific rheological modifications in the absence of a demonstrable atherosclerotic lesion, and that these changes are manifested early in children.

References

[1] J.A. Cortner, P.M. Coales and P.R. Gallgher, Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood, *J. Pediatr.* **116** (1990), 514–519.
[2] Guidelines for measurement of blood viscosity and erythrocyte deformability, International Committee for standarization in Haematology. Expert panel on blood rheology, *Clin. Hemorheol.* **6** (1986), 439–453.
[3] F. Jung, H.G. Roggenkamp, R. Schneider and H. Kiesewetter, Das Kapillarschlauch-Plasmaviskosimeter ein neues Messgerät zur Quantifizierung der Blutplasmaviskosität, *Biomed. Technik* **28** (1983), 249–252.
[4] G.D.O. Lowe, Blood viscosity, lipoproteins and cardiovascular risk, *Circulation* **85** (1992), 2329–2331.
[5] National cholesterol education program, Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents, *Pediatrics* **89** (Suppl.) (1992), 525–584.
[6] H. Schmid-Schönbein, E. Volger, P. Teitel, H. Kiesewetter, V. Daver and L. Heilmann, New hemorheological techniques for the routine laboratory, *Clin. Hemorheol.* **2** (1983), 93–95.
[7] A. Vaya, M. Martinez, J. Dalmau, M. Velert and J. Aznar, Hemorheological changes in children with familial hypercholesterolemia, *Clin. Hemorheol.* **16** (1996), 549–557.
[8] A. Vaya, M. Martinez, J. Dalmau, M. Labios and J. Aznar, Hemorheological profile in patients with cardiovascular risk factors, *Haemostasis* **26** (1996), 166–170.

3.2.8. ALTERACIONES HEMORREOLÓGICAS Y OBESIDAD INFANTIL

- Rev Iberoamer Tromb Hemostasia 1999; 12: 95-98

  Estudio de parámetros hemorreológicos en 34 pacientes obesos y en 25 controles.

ORIGINALES

Alteraciones hemorreológicas y obesidad infantil

Hemorheological alterations and childhood obesity

Marcial Martínez, Amparo Vayá, Lorenzo Gil, Roberto Martí, Jaime Dalmau*, Justo Aznar

Departamento de Biopatología Clínica y * Unidad de Nutrición Infantil. Hospital La Fe (Valencia).

Palabras clave: *hemorreología, obesidad infantil.*
Key words: *hemorheology, childhood obesity.*

RESUMEN

Se estudia el perfil reológico (viscosidad plasmática y sanguínea, fibrinógeno, agregabilidad y deformabilidad eritrocitaria) en 34 niños obesos, normolipémicos, normotensos y normoglucémicos con la finalidad de establecer si la disminución del índice de masa corporal (obtenida en 26 de ellos, tras seis meses de dieta hipocalórica), se acompaña de una mejoría de los parámetros hemorreológicos. Como grupo control se dispone de 25 niños sanos, sin sobrepeso, comparables a los pacientes estudiados en edad y sexo.

Los resultados obtenidos indican que la obesidad infantil se caracteriza, desde el punto de vista hemorreológico, por una mayor tasa de fibrinógeno plasmático respecto al grupo control (317 ± 65 *vs* 268 ± 45 mg/dl, $p < 0,01$), acompañada de un discreto aumento de la agregabilidad eritrocitaria (7,83 ± 1,27 *vs* 7,16 ± 1,24, $p < 0,05$) y de la viscosidad plasmática (1,19 ± 0,06 *vs* 1,16 ± 0,03 mPa.s, $p < 0,05$). No se encuentran diferencias significativas en el resto de los parámetros estudiados. En los niños en los que se obtiene una disminución del índice de masa corporal (IMC) tras los seis meses de dieta, se observa una tendencia no significativa a mejorar las alteraciones reológicas, con unos valores finales de 290 ± 59 mg/dl, 7,56 ± 1,26 y 1,18 ± 0,04 mPa.s para el fibrinógeno, agregación eritrocitaria y viscosidad plasmática respectivamente. Los ocho niños en los que no se consigue descender el índice de masa corporal, presentan peor perfil reológico que el resto, tanto en situación basal, como al finalizar el estudio. Estos resultados sugieren que las alteraciones reológicas acompañan a la obesidad desde la infancia, tienden a mejorar con la dieta, existen aún en ausencia de otros factores de riesgo y, aunque son cuantitativamente discretas, pueden jugar un cierto papel en el posterior desarrollo de la enfermedad aterosclerosa.

Recibido: 20-II-1999.
Aceptado por el editor M. Teresa Santos el 1-IV-1999.
Correspondencia: Dr. Marcial Martínez. Departamento de Biopatología Clínica. Hospital La Fe. Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.

SUMMARY

The rheological profile (plasma and blood viscosity, fibrinogen, aggregation and erythrocytary deformability) was studied in 34 normolipidemic normotense and normoglycemic obese children in order to assess whether the decrease of the body mass index (reached in 26 of them after following a six-month diet) was related to improved hemorheological parameters. Twenty-five healthy non-obese children matched for age and sex were studied as a control group.

Results showed that children obesity is characterized, from the hemorheological point of view, by a higher rate of plasma fibrinogen regarding the control group (317 ± 65 *vs* 268 ± 45 mg/dl, $p < 0.01$) together with a slight increase in erythrocyte aggregability (7.83 ± 1.27 *vs* $p < 0.05$) and plasma viscosity (1.19 ± 0.06 *vs* 1.16 ± 0.03 mPa.s $p < 0.05$). No significant differences were found in the remaining parameters. Those children who decreased their body mass index (BMI) following the six-month diet, showed a non-significant trend to improve the rheological alterations reaching values of 290 ± 59 mg/dl, 7.56 ± 1.26 and 1.18 ± 0.04 mPa.s for fibrinogen, erythrocyte aggregability and plasma viscosity, respectively. The eight children in whom we were unable to decrease the BMI showed a poorer rheological profile compared with the others, both in the baseline and at the end of the study. These results suggested that the rheological alterations were associated with obesity since childhood, they tend to improve under a diet and occur even when there are no other risk factors and, although they are slight, they may play a certain role in the further development of the atherosclerous disease.

INTRODUCCIÓN

Diversos estudios epidemiológicos, en los que se comparan series de individuos obesos y no obesos, demuestran que la obesidad se relaciona con un incremento en la morbilidad y mortalidad en diversas situaciones clínicas[1]

y, aunque en los pacientes obesos no es sencillo establecer la posible relación independiente entre la obesidad y la aterosclerosis debido a la frecuente acumulación de otros factores de riesgo coronario (hiperlipemia, diabetes, hipertensión), parece lógico considerar a la obesidad como un importante factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad aterosclerosa y de sus principales manifestaciones clínicas[2,3]. Actualmente se considera que las alteraciones hemorreológicas pueden jugar un papel en el desarrollo de las lesiones vasculares ateroscleróticas[4,5], frecuentes en los pacientes obesos, pero sigue siendo objeto de discusión si la obesidad infantil se acompaña ya de dichas alteraciones. Tampoco se ha descrito si la corrección de la obesidad en niños se acompaña de una mejoría de su perfil reológico. El objetivo del presente estudio es conocer el perfil reológico en niños obesos, así como su posible mejoría, tras corregir el sobrepeso mediante dieta hipocalórica normalizada, durante un período de seis meses.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se han estudiado 34 pacientes (22 niños y 12 niñas), con edades comprendidas entre 5 y 14 años (x = 9,4 ± 2,6) remitidos a consulta externa por obesidad. En la primera visita se les valoró historia clínica, historia familiar, exploración física, somatometría, tensión arterial, valoración neurológica, estudio bioquímico sanguíneo (DAX Autoanalyzer, Bayer Diagnostics, Tarrytown, New York, USA) y estudio hematimétrico (Sysmex NE 8000 Autonalyzer, TOA Medical Electronics, Kobe, Japan). Ninguno de los pacientes estaba bajo tratamiento farmacológico ni presentaba enfermedad orgánica de base ni alteraciones del perfil bioquímico ni hematológico.

Con estos datos se descartó obesidad secundaria, de acuerdo con parámetros ya establecidos[6]. Se utilizó como criterio de obesidad el índice de masa corporal (IMC) y espesor de pliegues tricipital y subescapular (medidos con un calibrador Holtain) superiores al percentil 97 para su edad y sexo como un peso relativo superior al 120%. Los pacientes han sido estudiados de forma ambulatoria, realizándose el segundo control a los seis meses, repitiéndose el estudio bioquímico, hemorreológico y somatométrico completo. En la visita inicial se recomendó una dieta hipocalórica (1.200-1.500 kcal/día) equilibrada (50-55% de las calorías proceden de hidratos de carbono, 30-35% de grasas y 10-15% de proteínas) dependiendo de la edad e intensidad de la obesidad del paciente. Asimismo, se recomendó la realización de ejercicio físico programado. Se consideró buena respuesta a la dieta cuando el IMC descendió por lo menos un punto tras los seis meses seguimiento[8] y mala respuesta o no respuesta si variación del IMC fue menor de un punto o si aumentó. El grupo control (GC) estuvo constituido por 13 niños y 12 niñas de similar edad a la de los pacientes (10,1 ± 2,8 años), con valores medios de talla y peso comprendidos entre los percentiles 10 y 90 de las tablas de crecimiento de Hernández[7], atendidos por problemas de cirugía menor, que no tenían antecedentes personales ni familiares de dislipemia ni obesidad.

Los parámetros reológicos valorados son la tasa de fibrinógeno, cuantificada en un Autonalizador ACL-300 (Instrumentation Laboratory IL, Milano, Italia), la viscosidad sanguínea a 45% de hematocrito y a 230 s^{-1} de velocidad de cizallamiento, en un viscosímetro rotacional Brookfield DV-III (Brookfield, Stoughton, MA, USA), la viscosidad plasmática en un viscosímetro capilar (Fresenius AG, Homburg, Germany), la deformabilidad eritrocitaria en un difractómetro láser (Rheodyn SSD, Myrenne GmbH, Roetgen, Germany) y la agregabilidad eritrocitaria a 45% de hematocrito en un agregómetro de hematíes (Myrenne MA-l, Aachen, Germany).

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. La valoración estadística de las diferencias se realiza mediante la prueba de la *t* de Student y las correlaciones se establecen mediante la *r* de Pearson, utilizando el programa estadístico Oxstat.

Tabla I

Valor medio, desviación estándar (entre paréntesis) y significación estadística de los parámetros indicados, en niños obesos en situación basal, y en el grupo control

	Fbg mg/dL	*AE*	*VP mPa.s*	*VS mPa.s*	*IE %*
Obesos	317	7,83	1,19	4,12	53,1
n = 34	(65)	(1,27)	(0,06)	(0,68)	(3,4)
	**	*	*	ns	ns
Control	268	7,16	1,16	4,09	53,4
n = 25	(45)	(1,24)	(0,03)	(0,34)	(2,7)

ns = no significativo, * p < 0,05, ** p < 0,01, Fbg = fibrinógeno, AE = agregabilidad eritrocitaria, VP = viscosidad plasmática, *VS* = viscosidad sanguínea, IE = deformabilidad eritrocitaria (índice de elongación).

RESULTADOS

Los valores iniciales del peso, talla e índice de masa corporal de los 34 pacientes fueron, respectivamente, 53,2 ± 16,5 kg, 1,4 ± 0,2 m y 26,5 ± 4,0 kg/m^2. En 26 niños se obtuvo una buena respuesta a los seis meses de dieta hipocalórica (descenso mínimo de 1 punto en su IMC [8], con unos valores finales, para estos mismos parámetros, de 52,0 ± 14,1 kg, 1,5 ± 0,2 m y 25,0 ± 2,9 kg/m^2 respectivamente.

Los resultados obtenidos en situación basal, junto a los valores correspondientes al grupo control, se indican en la tabla I, en la que puede observarse que, en su conjunto, los niños obesos presentan discretas alteraciones reológicas respecto a los niños con peso normal, consistentes en una mayor tasa de fibrinógeno (317 ± 65 *vs* 268 ± 45 mg/dL, p < 0,01), mayor agregabilidad eritrocitaria (7,83 ± 1,27 *vs* 7,16 ± 1,24, p < 0,05) y mayor viscosidad plasmática (1,19 ± 0,06 *vs* 1,16 ± 0,03 mPa.s, p < 0,05). No se aprecian diferencias significativas en la viscosidad sanguínea ni en la deformabilidad eritrocitaria.

Según puede observarse en la tabla II, en situación basal, la mayor viscosidad plasmática de los niños obesos se correlaciona estadísticamente (p < 0,05) con el fibrinógeno y con los triglicéridos plasmáticos (r = 0,387 y 0,392 respectivamente). Estos mismos factores plasmáticos se correlacionan también (p < 0,05) con la mayor agregabili-

Tabla II

Coeficiente de correlación (r de Pearson) con significación estadística (p < 0,05) del fibrinógeno y triglicéridos con la viscosidad plasmática, agregación eritrocitaria, IMC en situación basal

	VP	*AE*	*IMC*
Fbg	0,387	0,412	0,358
TG	0,392	0,352	nc

VP = viscosidad plasmática, AE = agregación eritrocitaria, IMC = índice de masa corporal, Fbg = fibrinógeno, TG = triglicéridos, nc = no correlación.

Tabla III

Valor medio, desviación estándar (entre paréntesis) y significación estadística de los parámetros indicados en los niños con buena respuesta tras seis meses de dieta hipocalórica

	Fbg	*AE* *mg/dl*	*VP* *mPa.s*	*VS* *mPa.s*	*IE* *%*
Inicial	312	7,59	1,18	3,94	52,7
(n = 26)	(69)	(1,24)	(0,06)	(0,74)	(3,5)
	ns	ns	ns	ns	ns
Final	290	7,56	1,18	3,86	52,9
(n = 26)	(59)	(1,26)	(0,04)	(0,47)	(3,8)

ns = no significativo, Fbg = fibrinógeno, AE = agregabilidad eritrocitaria, VP = viscosidad plasmática, VS = viscosidad sanguínea, IE = deformabilidad eritrocitaria (índice de elongación).

dad eritrocitaria (con valores de *r* de 0,412 y 0,352 respectivamente). Resulta interesante la correlación existente entre el IMC y la tasa de Fbg plasmático (r = 0,358, p < 0,05). Por el contrario, no se observa correlación significativa de la tasa de fibrinógeno plasmático con los triglicéridos, ni de estos con el IMC.

En la tabla III se aprecia que, en el grupo de 26 pacientes con buena respuesta a la dieta, el perfil reológico muestra una ligera tendencia a mejorar que, considerando independientemente cada uno de los parámetros estudiados, no resulta estadísticamente significativa. La misma tendencia se observa en la tabla IV en el grupo de ocho niños que no consiguen una buena respuesta al tratamiento dietético seguido.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio coinciden, en líneas generales, con los de otros autores, según los cuales, los sujetos obesos adultos presentan mayor tasa de fibrinógeno plasmático y mayor agregación eritrocitaria que el grupo control[9, 11]. La mayor tasa de fibrinógeno y de viscosidad plasmática, observadas en el presente trabajo, ya habían sido descritas por otros autores en obesos adultos[12, 13]. Sin embargo, dichos autores no estudian pacientes en edad pediátrica, por lo que resulta una aportación novedosa los resultados del presente estudio. Otros autores[14] estudian niños obesos, en los que describen mayor tasa de fibrinógeno y viscosidad plasmática que en el correspondiente grupo control, sin aportar datos relativos a la agregación eritrocitaria. La correlación encontrada por nosotros entre la tasa de fibrinógeno plasmático y la hiperagregabilidad de los hematíes en niños obesos coincide con lo descrito por otros grupos, que han estudiado este fenómeno en obesos adultos[10].

Tabla IV

Valor medio, desviación estandar (entre paréntesis) y significación estadística de los parámetros indicados, en los niños con mala respuesta tras seis meses de dieta hipocalórica

	Fbg *mg/dl*	*AE*	*VP* *mPa.s*	*VS* *mpa.s*	*IE* *%*
Inicial	332	8,59	1,20	4,21	53,3
(n = 8)	(51)	(1,28)	(0,05)	(0,44)	(2,6)
	ns	ns	ns	ns	ns
Final	324	8,49	1,19	3,98	53,2
(n = 8)	(64)	(1,77)	(0,04)	(0,18)	(2,5)

ns = no significativo, Fbg = fibrinógeno, AE = agregabilidad eritrocitaria, VP = viscosidad plasmática, VS = viscosidad sanguínea, IE = deformabilidad eritrocitaria (índice de elongación).

Según nuestros resultados, los niños obesos no presentan alteración de la deformabilidad eritrocitaria, lo que coincide con lo descrito por Valessi et al[11], que valoran dicha propiedad del hematíe mediante una técnica diferente a la nuestra (cell transit time analyser, CTA). El hecho de que la agregabilidad eritrocitaria y la viscosidad plasmática estén elevadas, sin que se observen cambios en la deformabilidad eritrocitaria, aboga en favor del papel predominante que juegan los factores plasmáticos, principalmente la mayor tasa de fibrinógeno plasmático, en el desarrollo de las alteraciones hemorreológicas de estos pacientes. Nuestros resultados parecen confirmar que los sujetos obesos presentan, desde la infancia, mayor tasa de fibrinógeno. Este hallazgo ya había sido publicado por otros autores, en adultos y adolescentes obesos[9, 15], y puede estar en relación con la hiperinsulinemia, frecuente en la obesidad, que se acompaña de un aumento del PAI-l, con la consiguiente disminución de la actividad fibrinolítica, que conlleva una mayor tasa de fibrinógeno plasmático[16].

Los resultados obtenidos sugieren que la disminución del IMC en niños obesos, se acompaña de una ligera tendencia a disminuir la tasa de fibrinógeno plasmático, observación que ya ha sido comunicada por otros autores en obesos adultos[5]. Adicionalmente, el mayor ejercicio físico que desarrollan los pacientes durante los seis meses de seguimiento, también puede contribuir a la disminución del fibrinógeno plasmático[17]. Esta disminución de fibrinógeno, aunque carece de significación estadística, se relaciona significativamente, en los niños con buena respuesta a la dieta, tanto con la pérdida ponderal, como con la menor agregabilidad eritrocitaria y la menor viscosidad plasmática observada. Esta mejoría hemorreológica, secundaria a la pérdida de peso, podría contribuir a disminuir el riesgo cardiovascular de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garrison RJ, Castelli WP. Weight and thirty-year mortality of men in the Framingham study. Ann Int Med 1985;106:1006-9.
2. Avellone G, DiGarbo V, Cordova R, Cucinella G, DeSimone R, Raneli G, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects. Int Angiol 1994;13:25-9.

3. Hubert HB, et al. Obesity is an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow up of participants in the Framingham heart study. Circulation 1993;67:968-77.
4. Leng GC, Smith Fb, Fowkes FG, Horrobin DF, Ells K, Morse-Fisher N, et al. Relationship between plasma essential fatty acids and smoking, serum lipids, blood pressure and hemostatic and rheological factors. Prostaglandins-Leukot-Essent-Fatty-Acids 1994;51:101-8.
5. Ernst E. Does weight loss reduce plasma fibrinogen? Br Heart J 1993;70: 116-8.
6. Dietz WH. Childhood obesity. In: Suskind RM, LewinterSuskind L (Eds). Texbook of Pediatric Nutrition. 2nd New York: Ed Raven Press Ltd; 1993. p. 279-84.
7. Hernández M, Castellet J, Narvalza JL, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación F. Orbegozo. Madrid: Garsi Ed; 1988.
8. Himes JH, Dietz WH. Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee. Am J Clin Nutr 1994;59:307-16.
9. Le Devehat C, Khodabandelhou T, Dougny M. Etude des parameters hemorheologiques dans l'obésite isolée. Diabete Métab 1992;18:43-7.
10. Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M, Aouane F. Hemorheological disturbances in obese patients: a correlative study. 10th European Conference on Clinical Hemorheology. Lisbon, Juny 1997.
11. Valessi P, Paries J, Maheo P, Gaudey F, Attali JR. Erythrocyte rheological changes in obese patients: influence of hyperinsulinism. Intern J Obesity 1996;20:814-9.
12. Craveri A, et al. Le alterazioni emoreologiche negli obesi. Min Med 1987;78:899-906.
13. Poggi M, Palareti G, Biagi R, Legnani C, Parenti M, Babini AC, et al. Prolonged very low caloric diet in highly obese subjects reduces plasma viscosity and red cell aggregation but not fibrinogen. Intern J Obesity 1994;18:490-6.
14. Cacciari E, et al. Hemorheologic and fibrinolytic evaluation in obese children and adolescents. Eur J Pediatr 1988;147:381-4.
15. Farrari P, et al. Hemorheological changes in obese adolescents after short-term diet. Int J Obes 1993,17:487-94.
16. Alessi MC, et al. Insulin stimulates the symthesis of plasminogen activator inhibitor 1 by the human hepatocellular cell line Hep G2. Thromb Haemost 1988;60:491-4.
17. Mattiasson I, Lindgarde F. The effect of psychosocial stress and risk factors for ischaemic heart disease on the plasma fibrinogen concentration. J Intern Med 1993;234:45-51.

3.2.9. RESULTADOS FACTORES HEMORREOLÓGICOS Y FIBRINÓGENO

En niños y adolescentes afectos de hipercolesterolemia familiar se ha hallado los siguientes resultados con respecto a la población control:

- el fibrinógeno no tiene diferencias estadisticamente significativas aunque la población con mayores concentraciones de C-LDL tiende a tener mayores concentraciones de fibrinógeno.
- el índice de agregación eritrocitaria en estasis y a baja velocidad de cizallamiento es superior (estadísticamente significativo).
- la viscosidad plasmática es superior con significación estadística.
- la viscosidad sanguínea, a diferentes velocidades de cizallamiento no muestra diferencias estadísticamente superiores a los de la población control.

Los hijos normotensos de padres con hipertensión arterial tienen significativamente superior el fibrinógeno que la población control.

El cociente colesterol/fosfolípidos en la membrana de los hematíes es significativamente superior.

El índice de deformabilidad de los hematíes no muestra diferencias. Lo mismo ocurre entre los padres con hipercolesterolemia familiar y su grupo control, aunque si hay diferencias estadísticamente significativas entre los niños y adolescentes y sus padres.

La trombomodulina, como marcador precoz de daño endotelial, no muestra diferencias.

Los niños y adolescentes con hipercolesterolemia poligénica tienen un aumento de la agregación eritrocitaria en estasis y a baja velocidad de cizallamiento, así como n aumento de la viscosidad plasmática con respecto a la población control, pero no del fibrinógeno ni de la viscosidad sanguínea.

Los niños obesos tienen un aumento del fibrinógeno, de la agregabilidad eritrocitaria y de la viscosidad plasmática con respecto de la población control, pero no de los otros parámetros estudiados.

3.3. FACTORES HEMOSTÁTICOS (PROTROMBÓTICOS)

3.3.1. PLASMA PAI-1 LEVELS IN OBESE CHILDREN. EFFECT OF WEIGHT LOSS AND INFLUENCE OF PAI-1 PROMOTER 4G/5G GENOTYPE

- Thromb Haemost 2001; 86: 647-652

  Estudio del PAI en 102 pacientes obesos y 105 controles, y sus variaciones con la pérdida de peso.

© 2001 Schattauer GmbH, Stuttgart Thromb Haemost 2001; 86: 647–52

Plasma PAI-1 Levels in Obese Children – Effect of Weight Loss and Influence of PAI-1 Promoter 4G/5G Genotype

Amparo Estellés[1], Jaime Dalmau[2], Cristina Falcó[1], Octavio Berbel[2], Remedios Castelló[1], Francisco España[1], Justo Aznar[3]

[1]Research Center, [2]Children Hospital and the [3]Department of Clinical Pathology, "La Fe" University Hospital, Valencia, Spain

Keywords

PAI-1 genotype, hypofibrinolysis, obese children

Summary

An association between an increase in plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and obesity, and also between elevated levels of PAI-1 and the presence of PAI-1 promoter 4G allele has been described in adults and can contribute to increased risk of cardiovascular disease. It has also been suggested that in adults a decrease in adiposity has beneficial effects on the haemostatic system. However, less information is available regarding adiposity and fibrinolysis in children. The aim of the present study is to evaluate the effect of weight loss and the influence of the PAI-1 promoter 4G/5G genotype on the fibrinolytic system and lipid parameters in obese children. The clinical groups included 102 obese children and 105 controls of similar age and sex distribution. A significant decrease in fibrinolytic activity due to a significant increase in PAI-1 antigen and activity levels was observed in the obese children in comparison with the control group. In obese children, no significant differences in PAI-1 levels between the PAI-1 4G/5G genotypes were obtained. A significant correlation was observed between PAI-1 antigenic and functional levels and body mass index (BMI), as well as between PAI-1 levels and both triglyceride and insulin levels. No correlation between PAI-1 levels and either cholesterol or glucose levels was observed.

After a three-month period of treatment to reduce weight, an increase in fibrinolytic activity due to a decrease in PAI-1 levels was observed in the obese children who had reduced their BMI in comparison with the group of obese children who did not show a decrease in their BMI. No significant differences between the two groups with respect to the variations in tissue type plasminogen activator and fibrinogen levels were obtained after three months of intervention to reduce weight. A significant correlation was observed between variations in BMI and variations in PAI-1 levels, and a significant inverse correlation was also observed between previous PAI-1 levels and variation in PAI-1 levels. Therefore, the largest decrease in PAI-1 levels was observed in the obese children with the highest previous PAI-1 levels.

In conclusion, a decrease in BMI in obese children shows a favourable effect on the fibrinolytic system due to a decrease in PAI-1 levels. However, no influence of 4G/5G genotype on PAI-1 levels was observed.

Correspondence to: Amparo Estellés, MD, PhD, Centro de Investigación, Hospital Universitario "La Fe", Avda. Campanar, 21, 46009 Valencia, Spain – Fax: 34-96-3868718; E-mail: estelles-amp@gva.es

Introduction

Obesity is an independent risk factor for the development of coronary heart disease (1). An association between obesity and reduced fibrinolytic activity has been described in adults (2, 3). The hypofibrinolysis observed in obese subjects can contribute to an increase in the risk of cardiovascular events.

Recent evidence suggests that adipose tissue itself may contribute to the elevated expression of plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) in obesity (4-6). Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) is the primary inhibitor of plasminogen activation *in vivo* (7), and increased plasma levels of this inhibitor may compromise normal fibrin clearance mechanisms and thus promotes thrombosis (8). Several studies have investigated the mechanisms that regulate plasma PAI-1 levels. *In vitro* studies have shown that PAI-1 is regulated by several agents, including cytokines, growth factors, hormones and insulin (4, 5, 9). However, genetic and environmental determinants of PAI-1 expression are not well understood. Several polymorphisms in the PAI-1 gene have been found to correlate with plasma levels of PAI-1 activity. In particular, the levels of PAI-1 have been found to relate to the PAI-1 promoter 4G/5G polymorphism (10, 11). Previous studies have reported an association between the presence of the 4G allele and higher plasma levels of PAI-1 activity in different clinical groups, including patients with myocardial infarction and arteriosclerosis (11-13), deep vein thrombosis (14-16), diabetes mellitus (17) and healthy controls (18).

Although increases in PAI-1 levels in obese children have been detected (19-21), little information is available concerning their fibrinolytic system and no studies have examined the influence of 4G/5G polymorphism on PAI-1 levels in these children.

Nonpharmacologic treatment of obesity, involving diet and/or exercise, has proven to enhance fibrinolytic activity and reduce cardiovascular risk in adults (22, 23). However, no significant changes in haemostatic variables, including PAI-1 levels, were observed in obese children who underwent a physical training program (24).

The aim of the present study is to evaluate the fibrinolytic system, in particular PAI-1 levels, in obese children and to correlate the PAI-1 levels with carbohydrate and lipid metabolism and anthropometric measures, as well as with PAI-1 4G/5G polymorphism. We also examined whether the reduction in obesity through a combination of exercise and diet can lead to a favorable change in fibrinolytic activity.

Patients, Materials and Methods

Clinical Groups

The clinical groups included 102 obese children and 105 controls of similar age (Table 1). The obesity criteria were body mass index (BMI) and triceps

Thromb Haemost 2001; 86: 647–52

Table 1 Clinical data on the obese and control groups of children

	Obese (n=102)	Controls (n=105)	Statistical significance
Sex ratio (male/female)	66/36	76/29	NS
Age (y)	9.9±2.3	10.0±3.2	NS
BMI (kg/m^2)	28.4±3.3	19.3±2.9	p<0.001
Height (cm)	144.2±13.7	144.0±18.8	NS
Weight (kg)	60.5±16.9	39.7±13.5	p<0.001

BMI (body mass index)

The values are expressed as mean ± SD

skinfold thickness equal to or higher than the 97th percentile for age and sex (25) using Spanish growth curves (26). The treatment for reducing weight was nutritional counseling (balanced varied diet with reduction of energy) and physical activity (increase in daily activity, walking, cycling, climbing stairs; and aerobic exercise, one hour per day, three days per week) (27). Children with primary hyperlipidemia, hypertension, diabetes or pharmacological treatment were excluded from the study. Postmenarquia girls were also excluded.

The parameters evaluated in basal conditions were BMI, glucose, insulin and lipid profile, euglobulin lysis time, PAI-1, tissue-type plasminogen activator (t-PA), fibrinogen and PAI-1 4G/5G polymorphism. The PAI-1 promoter 4G/5G genotype was determined in all the obese children and in 72 children of the 105 from the control group. The other parameters were evaluated in all the obese and control children.

The different parameters were also evaluated after a three-month period of treatment to reduce weight in 87 of the 102 obese children.

Methods

Venous blood samples were obtained between 8 and 10 a.m., after overnight fasting. Subjects remained in a sitting position for 20 min before venipuncture. Blood samples were anticoagulated with 0.13 mmol/L trisodium citrate (9:1, vol:vol, blood : anticoagulant) and were immediately centrifuged at 1,500 × g for 30 min at 4° C. Plasma for most of the studies was snap frozen in small portions and stored at –80° C until the assays were performed. For DNA studies, venous blood was collected in EDTA.

Fibrinolytic Parameters

Euglobulin lysis time (ELT) was assayed as previously described (28), using fresh plasma. The intraassay variability was 3%.

PAI-1 quantification. PAI-1 antigen was quantified by a commercially available ELISA assay (Tint Elize PAI-1, Biopool). The intraassay and interassay variabilities were 3% and 7% respectively. The PAI-1 activity assay was performed as previously described (30). The intraassay and interassay variabilities were 6% and 10% respectively.

Tissue type plasminogen activator. t-PA antigen was measured with a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (Tint Elize t-PA, Biopool). The intraassay and interassay variabilities were 4% and 6% respectively.

The fibrinogen level was determined by a standard coagulation method (31).

PAI-1 Promoter 4G/5G Genotype

DNA was extracted from whole blood samples using the Genomic Purification System (Promega, Madison) following the manufacturer's protocol. The PAI-1 promoter 4G/5G genotype was analysed using a protocol based on a PCR technique and endonuclease digestion from Margaglione M. et al. (31). The PCR procedure included the hot-start initial step to avoid dimer-primer artifacts (32). Electrophoresis was performed in 4% MS-8 agarose (Hispanlab) with 1× TAE buffer.

Other Laboratory Parameters

Total cholesterol and triglycerides were determined by an enzymatic technique using an autoanalyzer (RA-1000 autoanalyzer, Bayer Diagnostic). High-density lipoprotein (HDL-cholesterol) was quantified by spectrophotometry after selective precipitation with heparin and manganese, also using an RA-1000 autoanalyzer. Low-density lipoprotein (LDL-cholesterol) was calculated by Friedewald's formula. Glucemia was determined by an automated method (DAX Techicon). Insulin level was quantified by a commercially available radioimmunoassay (Radim, SpA, Pomezia, Italy).

Statistical Analysis

The differences between the means of the analyzed variables observed in the clinical groups were determined by the Student t-test and by the Mann-Whitney non-parametric U test. The paired t-test was used to compare the effect of the weight-reduction treatment. Levels of significance of the differences between the genotype frequencies in the groups and Hardy-Weinberg equilibrium were determined by the Chi-squared test. The levels of significance in the genotype subgroups were analysed by the one-way ANOVA test and Student-Newman-Keuls multiple range test (where applicable). To detect the covariate influence of other variables on genotype subgroups of patients, a simple factorial ANOVA was performed. Levels of significance in correlations between allele dosage and other variables were calculated by the bivariate Pearson correlation, partial correlation, and multiple linear regression test. p values <0.05 (two-tailed) were considered to be significant. All values are presented as mean ±SD; Lp(a) data are expressed as the mean, median and range. All these tests were performed using the statistical package SPSS Release 6.0 for Windows (SPSS Inc.)

Results

Clinical Data, Glucose and Lipid Metabolism and Fibrinolytic Parameters in the Groups of Children

The clinical data of the groups of children are shown in Table 1. The obese and control groups were similar in age, sex distribution and height. No statistically significant differences between the obese and control group were found with respect to glucose, total-cholesterol, LDL-cholesterol and Lp(a) levels (Table 2). However, an increase in insulin, Apo B/A_1 and triglyceride levels as well as a decrease in HDL-cholesterol were observed in obese children in comparison with the control group (Table 2).

A significant decrease in fibrinolytic activity due to a significant increase in PAI-1 levels was observed in obese children as compared with the control group (Table 2). A significant increase in fibrinogen and t-PA levels was also observed in obese children (Table 2). No statistical significantly differences between girls and boys were observed.

Influence of 4G/5G Genotype on PAI-1 Levels

With respect to the distribution of the 4G/5G allele frequency there was no significant difference between obese children (0.55 and 0.45) and controls (0.45 and 0.55). The population was in Hardy-Weinberg equilibrium.

Neither the PAI-1 levels nor the other parameters studied showed significant differences between the PAI-1 4G/5G genotypes (Table 3).

Table 2 Glucose and lipid metabolism and fibrinolytic parameters in groups of children

	Obese (n=102)	Controls (n=105)	Statistical significance
Glucose (mmol/L)	4.36±0.57	4.53±0.40	NS
Insulin (μU/mL)	15.2±7.4	10.0±3.7	p<0.01
Total cholesterol (mmol/L)	4.37±0.79	4.24±0.67	NS
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.25±0.28	1.36±0.29	p<0.01
LDL- cholesterol (mmol/L)	2.69±0.70	2.57±0.69	NS
VLDL-cholesterol (mmol/L)	0.41±0.24	0.39±0.47	NS
Apo B/A_1	0.63±0.19	0.55±0.15	p<0.01
Triglycerides (mmol/L)	0.90±0.51	0.70±0.30	p<0.01
Lipoprotein(a) (mg/dL)	11.5±9.7	9.0±9.4	NS
	9 (0.1-40)	5(0.1-38)	
ELT(min)	217 ±53	129±55	p<0.001
PAI-1 ag (ng/mL)	28±14	14±9	p<0.001
PAI-1 act (U/mL)	22±11	8±8	p<0.001
t-PA ag (ng/ml)	7±3	5±1	p<0.001
Fibrinogen (g/L)	3.08±0.56	2.56±0.50	p<0.001

The values are expressed as mean±SD.

Lipoprotein(a) data are expressed as the mean, median and range

ELT: euglobulin lysis time

PAI-1 ag: plasminogen activator inhibitor-1 antigen levels

PAI-1 act: PAI-1 activity levels

t-PA ag: tissue type plasminogen activator antigen levels

Table 3 Carbohydrate and lipid metabolism and fibrinolytic parameters in 4G/5G PAI-1 genotypes in obese children

	5G/5G (n=18)	4G/5G (n=55)	4G/4G (n=29)	Statistical significance
BMI (kg/m^2)	28.0±2.4	28.4±3.4	28.4±3.3	NS
Insulin (μU/mL)	15.3±6.5	15.2±6.8	15.3±9.6	NS
Triglycerides (mmol/L)	0.91±0.44	0.87±0.42	0.86±0.59	NS
ELT (min)	205±56	223±55	221±52	NS
PAI-1 ag (ng/mL)	27±15	28±15	29±16	NS
PAI-1 act (U/mL)	22±10	23±13	23±13	NS
t-PA ag (ng/ml)	8±4	7±2	6±3	NS

For abbreviations see tables 1 and 2

Table 4 Correlation coefficients in obese children

	All obese children	5G/5G genotype (n=18)	4G/5G genotype (n=55)	4G/4G genotype (n=29)
PAI-1ag *vs* BMI	r=0.317 p=0.001	r=0.648 p=0.005	r=0.408 p<0.005	r=0.217 NS
PAI-1ac *vs* BMI	r=0.369 p<0.001	r=0.704 p<0.005	r=0.469 p<0.001	r=0.200 NS
PAI-1ag *vs* insulin	r=0.309 p<0.01	r=0.375 NS	r=0.387 p<0.01	r=0.400 NS
PAI-1ac *vs* insulin	r=0.328 p<0.01	r=0.630 p<0.05	r=0.390 p<0.01	r=0.266 NS
PAI-1ag *vs* triglyceride	r=0.258 p<0.05	r=0.529 p<0.05	r=0.291 p<0.05	r=-0.086 NS
PAI-1ac *vs* triglyceride	r=0.171 NS	r=0.374 NS	r=0.265 NS	r=-0.021 NS
BMI *vs* insulin	r=0.478 p<0.001	r=0.647 p<0.05	r=0.664 p<0.001	r=0.217 NS
BMI *vs* insulin	r=0.207 p<0.05	r=0.112 NS	r=0.289 p<0.05	r=-0.093 NS

Correlations between PAI-1 Levels and other Parameters

Bivariate analysis revealed a significant positive correlation between PAI-1 antigenic and activity levels and BMI (r = 0.317, r = 0.364; p = 0.001), and also between PAI-1 levels and both insulin and triglyceride levels (Table 4). No correlation between PAI-1 levels and either cholesterol or glucose levels was observed (data not shown).

To adjust for colinearity between independent variables, these variables were included in multiple regression analysis with plasma PAI-1 levels as the dependent variable. Only BMI correlated independently with plasma PAI-1 levels.

Interactions between the different parameters in relation to the 4G/5G genotypes were also analysed in the obese children (Table 4). The statistically significant correlations between PAI-1 levels and BMI, insulin and triglyceride levels observed in the total group were also observed in the groups of children with genotypes 5G/5G or 4G/5G. However, no significant correlations were observed in obese children with genotype 4G/4G (Table 4).

Influence of Weight Loss on Fibrinolysis

In order to assess whether the variation in BMI after a three-month period of treatment to reduce weight influenced the variation in PAI-1 levels we studied the correlation between these parameters. A significant correlation was observed between variations in BMI and variations in PAI-1 levels (r = 0.314, p = 0.005) after a three-month weight-loss treatment (Fig. 1). The variation in BMI and PAI-1 levels was expressed as the difference between the levels after three months and basal levels. Moreover, a significant inverse correlation (r = –0.531, p <0.001) was observed between basal PAI-1 levels and variations in PAI-1 levels. Therefore, the largest decrease in PAI-1 levels was observed and in the obese children with the highest basal PAI-1 levels.

After the three-month weight-loss treatment, the obese children were classified in two groups. One group (group A) included the subjects who showed a decrease in their BMI (n = 70), while the other group (group B) included the obese children who did not show a decrease in their BMI (n = 17).

An increase in fibrinolytic activity due to a decrease in PAI-1 levels was observed in obese children after weight loss (group A) in comparison with the group B of obese children who did not show a decrease in their BMI (difference between the levels prior and after weight reduction program in group A *vs* group B; PAI-1 antigen: –4.3 ± 13.9 ng/mL

Thromb Haemost 2001; 86: 647–52

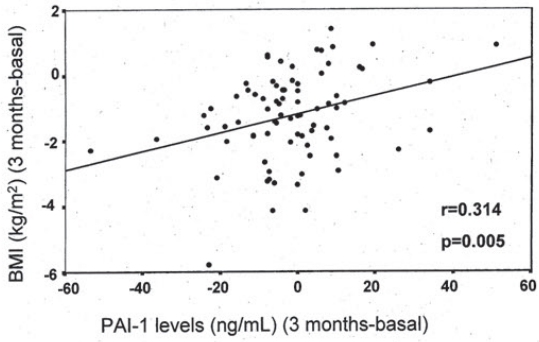


Fig. 1 Correlation between the variation in BMI and the variation in PAI-1 levels in obese children after three months of treatment to reduce weight. The variation in the BMI or PAI-1 levels was expressed as the difference between the levels after three months and the basal levels

vs 8.8 ± 14.9 ng/mL; PAI-1 activity: –5.3 ± 10.5 U/mL *vs* 1.6 ± 13.4 U/mL). No significant differences between the two groups with respect to the variations in t-PA and fibrinogen levels were obtained after three months of weight reduction.

The influence of weight loss on the parameters studied among the 70 obese children whose BMI decreased (group A) is shown in Table 5.

Table 5 Changes in parameters after three-month period of intervention to reduce weight in the 70 obese children that reduced BMI

	Previous	After 3 months	Statistical significance
BMI (kg/m^2)	28.5±3.5	27.3±3.4	p<0.001
Glucose (mmol/L)	4.37±0.40	4.40±0.40	NS
Insulin (μU/mL)	13.6±6.1	14.8±8.2	NS
Total cholesterol (mmol/L)	4.25±0.76	4.06±0.70	p<0.01
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.24±0.30	1.22±0.25	NS
LDL-cholesterol (mmol/L)	2.61±0.70	2.47±0.57	p<0.05
VLDL-cholesterol (mmol/L)	0.41±0.23	0.41±0.21	NS
Apo B/A_1	0.63±0.18	0.60±0.15	p<0.05
Triglycerides (mmol/L)	0.89±0.51	0.89±0.46	NS
ELT (min)	225±54	205±57	p<0.02
PAI-1 ag (ng/mL)	28±15	24±14	p<0.02
PAI-1 act (U/mL)	22±12	18±10	p<0.01
t-PA ag (ng/ml)	6.7±2.3	7.3±2.1	NS
Fibrinogen (g/L)	3.03±0.58	2.91±0.55	NS

The values are expressed as mean±SD

A significant decrease in total and LDL cholesterol and ApoB/A_1 was observed after three months of intervention to reduce weight. Moreover, an increase in fibrinolytic activity evidenced by a shortened ELT (225 ± 54 min *vs* 205 ± 57 min) due a decrease in PAI-1 levels was observed in these 70 obese children (Table 5). The rest of the parameters, including fibrinogen levels, did not show statistically significant differences.

Discussion

Obesity has been associated with an increase in PAI-1 levels in adults (2, 3), and the PAI-1 4G/5G polymorphism has been reported to be associated with plasma PAI-1 levels in several conditions, including healthy subjects, diabetes mellitus, deep vein thrombosis and coronary patients (12-17, 33, 34). On the other hand, it has been suggested that in adults a decrease in adiposity has favorable effects on haemostatic variables (22, 23). In the present study we observed that fibrinolytic activity, which initially was reduced in the obese children, improved after weight loss. Furthermore, no influence of 4G/5G genotype on PAI-1 levels was observed. To our knowledge, there are no studies in the literature concerning the favorable effect of the reduction in adiposity on the fibrinolytic system in obese children or evaluating the influence of PAI-1 promoter 4G/5G genotype on the PAI-1 levels.

As previously reported (19, 21, 35, 36), we found that PAI-1 levels were significantly higher in obese children than in control group, and these levels correlated positively with the BMI. This correlation between obesity and fibrinolytic hypofunction could be implicated in cardiovascular disease in these children in later life, for a relationship between hypofibrinolysis and cardiovascular disease has been demonstrated in adults (37-39).

It has been reported that the increase in PAI-1 levels in obese adults can be due to PAI-1 production from adipose tissue, possibly induced by insulin (7, 40). In contrast with previous studies (21) we found that the significant increase in insulin levels present in the obese children, correlated positively with PAI-1.

As far as the influence of the 4G/5G polymorphism on plasma PAI-1 level in adults is concerned, some of the published studies revealed a relationship between the PAI-1 promoter 4G/5G genotype in several clinical groups (13-18), but in other studies no association was found (7). In the present study we found no association between the 4G allele and plasma PAI-1 levels in the obese children. Although, we have not found studies on the influence of 4G/5G polymorphism in PAI-1 levels in obese children, Van Harmelen et al. (7) suggest that the 4G/5G polymorphism has no influence on PAI-1 secretion from adipose tissue in healthy adult subjects.

Interactions between BMI and PAI-1 levels in relation to the 4G/5G genotypes were also analysed in the obese children. A statistically significant positive association was observed between BMI and both PAI-1 activity and PAI-1 antigen in the group of children with genotypes 5G/5G or 4G/5G but not with genotype 4G/4G (Table 4). We cannot provide a reliable explanation for this finding. Moreover, we have not found studies of influence of 4G/5G polymorphism in PAI-1 levels in obese children.

Weight loss secondary to calorie restriction is associated with reduced PAI-1 activity in adults (22, 23). However, in children Ferguson et al. (24) did not find significant changes in the haemostatic variables, including PAI-1 levels, in 43 obese children after a physical training program. Our results found indicate that there is an increase in fibrinolytic activity due to a decrease in PAI-1 antigen levels in obese children after weight loss, and a significant positive correlation was observed

between variations in BMI and variations in PAI-1 levels. Moreover, the largest decrease in PAI-1 levels was observed in the obese children with the highest previous PAI-1 levels. The apparent discrepancy between our findings and those of Ferguson et al. (24) could be due to the fact that in the present report we evaluated the obese children who reduced their BMI separately, while in the Ferguson study (24) the authors evaluated children with and without BMI reduction after physical training. There were no significant changes in fibrinogen levels after weight reduction, as previously published (24).

In conclusion, the decrease in BMI in obese children had a favourable effect on the fibrinolytic system, which was initially depressed in these children. This lends support to the idea that measures should be taken at an early age to prevent cardiovascular disease.

Acknowledgements

This research was supported in part by grants 99/1035 from Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) and PM 97-0024 from MEC, Spain.

The authors thank Dr Antonio Rodriguez-Ineba and Dra Pilar Antonio for insulin determination and Ms. Ursula Salinas, Ms. Pilar Escamilla, Ms. Araceli Serralbo, Ms Rosa Valero and Ms. Carmen Querol for their technical assistance.

References

1. Eckel RH, Kraus RM. American Heart association call to action: Obesity as a major risk factor for coronary heart disease. Circulation 1998; 97: 2099-100.
2. Vague P, Juhan-Vague I, Aillaud MF, Badier C, Viard R, Alessi MC. Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level and relative body weight in normal and obese subjects. Metabolism 1986; 35: 250-3.
3. McGill JB, Schneider DJ, Arfken CL, Lucore CL, Sobel BE. Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. Diabetes 1994; 43: 104-9.
4. Samad F, Yamamoto K, Loskutoff DJ. Distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in murine adipose tissue in vivo: Induction by tumor necrosis factor-α and lipopolysaccharide. J Clin Inv 1996; 97: 37-46.
5. Alessi MC, Bastelica D, Morange P, Berthet B, Leduc I, Verdier M, Geel O, Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor-β_1 and BMI are closely associated in human adipose tissue during morbid obesity. Diabetes 2000; 49: 1374-80.
6. Van Harmelen V, Wahrenberg H, Eriksson P, Arner P. Role of gender and genetic variance in plasminogen activator inhibitor-1 secretion from human adipose tissue. Thromb Haemost 2000; 83: 304-8.
7. Loskutoff D J. Regulation of PAI-1 gene expression. Fibrinolysis 1991; 5: 197-206.
8. van Meijer M, Pannekoek H. Structure of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and its function in fibrinolysis: an update. Fibrinolysis 1995; 9: 263-76.
9. Alessi M, Juhan-Vague I, Kooistra T, Declerck PJ, Collen D. Insulin stimulates the synthesis of plasminogen activator inhibitor-1 by the human hepatocellular cell line HepG2. Thromb Haemost 1988; 60: 491-4.
10. Dawson S, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries S, Henney AM. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in hepG2 cell. J Biol Chem 1993; 268: 10739-45.
11. Eriksson P, Kallin B, van't Hooft FM, Bavenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogenactivator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 1851-5.
12. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Giulani N, Vecchione G, Grandone E, Pennelli O, Di Minno G. The PAI1 gene locus 4G/5G polymorphism is associated with a family history of coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 152-6.
13. Ye S, Green FR, Scarabin PY, Nicaud V, Bara L, Dawson SJ, Humphries SE, Evans A, Luc G, Cambou JP, Arveiler D, Henney AM, Cambien F. The 4G/5G genetic polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor1 (PAI1) gene is associated with differences in plasma PAI-1 activity but not with risk of myocardial infarction in the ECTIM study. Thromb Haemost 1995; 74: 837-41.
14. Stegnar M, Uhrin P, Peternel P, Mavri A, Salobir-Pajnic B, Stare J, Binder BR. The 4G/5G sequence polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene: Relationship to plasma PAI-1 levels in venous thromboembolism. Thromb Haemost 1998; 79: 975-9.
15. Sartori MT, Wiman B, Vettore S, Dazzi F, Girolami A, Patrassi GM. 4G/5G polymosphism of PAI-1 gene promoter and fibrinolytic capacity in patients with deep vein thrombosis. Thromb Haemost 1998; 80: 956-60.
16. Seguí R, Estellés A, Mira Y, España F, Villa P, Falcó C, Vayá A, Grancha S, Ferrando F, Aznar J. PAI-1 promoter 4G/5G genotype as an additional risk factor for venous thrombosis in subjects with genetic thrombophilic defects. Brit J Haematol 2000; 110: 1-8.
17. Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. Environmental and genetic factors in relation to elevated circulating levels of plasminogen activator inhibitor-1 in Caucasian patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Thromb Haemost 1995; 74: 842-7.
18. Burzotta F, DiCastelnuovo A, Amore C, D'Orazio A, Di Bitondo R, Donati MB, Iacoviello L. 4G/5G promoter PAI-1 gene polymorphism is associated with plasmatic PAI-1 activity in italians: a model of gene-environment interaction. Thromb Haemost 1998; 79: 354-8.
19. Legnani C, Maccaferri M, Tonini P, Cassio A, Cacciari E, Coccheri S. Reduced fibrinolytic response in obese children: association with high baseline activity of the fast acting plasminogen activator inhibitor (PAI-1). Fibrinolysis 1988; 2: 323-6.
20. Ferguson MA, Gutin B, Owens S, Litaker M, Tracy RP, Allison J. Fat distribution and hemostatic measures in obese children. Am J Clin Nutr 1998; 67: 1136-40.
21. Valle M, Gascón F, Martos R, Ruz FJ Barmudo F, Ríos R, Cañete R. Infantile obesity: a situation of atherothrombotic risk? Metabolism 2000; 49: 672-5.
22. Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C, Nielsen JD, Winther K. Plasminogen activator inhibitor-1, tissue-type plasminogen activator, and fibrinogen: effect of dieting with or without exercise in overweight postmenopausal women. Arterioscle Thromb Vasc Biol 1996; 16: 381-5.
23. Mavri A, Stegnar M, Krebs M, Sentocnik JT, Geiger M, Binder BR. Impact of adipose tissue on plasma plasminogen inhibitor-1 in dieting obese women. Arterioscle Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1582-7.
24. Ferguson MA, Gutin B, Owens S, Barbeau P, Tracy RP, Litaker M. Effects of physical training and its cessation on hemostatic system in obese children. Am J Clin Nutr 1999; 69: 1130-4.
25. Must A, Dallal GE, Dretz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index and triceps skinfold thickness. Am J Clin Nutr 1991; 53: 839-46.
26. Hernández M, Castellet J, García M, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz J, Sánchez E, Sobradillo B, Surimendi A. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigaciones sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F Orbegozo. Garsi editorial. Madrid 1988.
27. Committe on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Obesity in children. In: Kleinman AE (ed). Pediatric Nutrition Handbook. 4th Edition. Elk Grove Village. Illinois 1998; 423-58.
28. Aznar J, Estellés A, Bretó M, España F, Alós T. Euglobulin clot lysis induced by tissue-type plasminogen activator is reduced in subjects with increased levels of lipoprotein(a). Thromb Res 1992; 66: 569-82.
29. Estellés A, Gilabert J, Keeton M, Eguchi Y, Aznar J, Grancha S, España F, Loskutoff DJ, Schleef RR. Altered expression of plasminogen activator inhibitor type 1 in placentas from pregnant women with preeclampsia and/or intrauterine fetal growth retardation. Blood 1994, 84: 143-50.

Thromb Haemost 2001; 86: 647–52

30. Ross E, Mondronico P, Lombardi A, Prada L. Method for the determination of funtional (clottable) fibrinogen by the new family of ASL coagulometers. Thromb Res 1988; 52: 453-68.
31. Margaglione M, Grandone E, Cappucci G, Colaizzo D, Giulani N, Vecchione G, d'Addedda M, Di Minno G. An alternative method for PAI-1 promoter polymorphism (4G/5G) typing. Thromb Haemost 1997; 77: 600-9.
32. Grancha S, Estellés A, Tormo G, Falcó C, Gilabert J, España F, Cano A, Seguí R, Aznar J. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter 4G/5G genotype and increased PAI-1 circulating levels in postmenopausal women with coronary artery disease. Influence of hormone replacement therapy. Thromb Haemost 1999; 81: 516-2.
33. Mannucci PM, Mari D, Merati G, Peyvandi MF, Tagliabue L, Sacchi E, Taioli E, Sansoni P, Bertolini, Franceschi C. Gene polymorphisms predicting high plasma levels of coagulation and fibrinolysis proteins. A study in centenarians. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 755-9.
34. Henry M, Tregouët DA, Alessi MC, Aillaud MF, Visvikis S, Siest G, Tiret L, Juhan-Vague I. Metabolic determinants are much more important than genetic polymorphisms in determining the PAI-1 activity and antigen concentrations. A family study with part of the Stanislas cohort. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 84-91.
35. Sudi KM, Gallistl S, Weinhandl G, Muntean W, Borkenstein MH. Relationship between plasminogen activator inhibitor-1 antigen, leptin, and fat mass in obese children and adolescents. Metabolism 2000; 49: 890-5.
36. Gallistl S, Sudi KM, Borkenstein M, Troebinger M, Weinhandl, Muntean W. Determinants of haemostatic risk factors for coronary heart disease in obese children and adolescents. Int J Obes 2000; 24: 1459-64.
37. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabani R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and longterm incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. Lancet 1993; 342: 1076-9.
38. Thögersen A, Jansson J, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F, Hallmans G. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women. Evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. Circulation 1998; 98: 2241-7.
39. Aznar J, Estellés A, Tormo G, Sapena P, Tormo V, Blanch S, España. F. Plasminogen activator inhibitor activity and other fibrinolytic variables in patients with coronary artery disease. Brit Heart J 1988; 59: 535-41.
40. Morange PE, Aubert J, Peiretti F, Lijnen H-R, Vague P, Verdier M, Negrel R, Juhan-Vague I, Alessi MC. Glucocorticods and insulin promote plasminogen activator inhibitor 1 production by human adipose tissue. Diabetes 1999; 48: 890-5.

Received January 22, 2001 Accepted after revision March 12, 2001

3.3.2. RESULTADOS FACTORES HEMOSTÁTICOS

Los pacientes obesos tienen inhibidor el activador del plasminígeno 1 (PAI-1), antigénico y funcional, así como el tiempo de lisis de la euglobulina y el fibrinógeno estadísticamente superior al de la población control, lo que se traduce como un descenso de su actividad fibrinolítica y por tanto un posible mayor riesgo de trombosis.

Al reducir peso (disminución de su índice de masa corporal) el PAI-1 antigénico y funcional, y el tiempo de lisis de la euglobulina disminuyen significativamente, pero no el fibrinógeno.

En estos resultados no influye el genotipo del promotor del PAI-1 (5G/5G, 4G/5G, 4G/4G).

3.4. ESTUDIOS SOBRE LA LIPOPROTEÍNA (a)

3.4.1. IMPORTANCIA CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE LOS NIVELES SÉRICOS DE LIPOPROTEÍNA (a) COMO MARCADOR DE RIESGO ATEROGÉNICO EN NIÑOS OBESOS Y DISLIPÉMICOS. EFECTO DEL TRATAMIENTO DIETÉTICO

- Premio de Nutrición Infantil 1993. p 75-93 ISSN 0212-0496

  Comprende el estudio de 79 pacientes con hipercolesterolemias primarias (hipercolesterolemia familiar e hipercolesterolemia poligenica), 51 pacientes obesos y 152 niños y adolescentes controles (de 0,5 a 15 años).

PREMIO
DE NUTRICIÓN INFANTIL
1993

Convocado por la
SOCIEDAD VALENCIANA
DE PEDIATRÍA

IMPORTANCIA CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE LOS NIVELES SÉRICOS DE LA LIPOPROTEÍNA(A) COMO MARCADOR DE RIESGO ATEROGÉNICO EN NIÑOS OBESOS Y DISLIPÉMICOS. EFECTO DEL TRATAMIENTO DIETÉTICO

Por
CARLOS MANUEL MONTERO BRENS*
JAIME DALMAU SERRA*
ANTONIO ABELLA BAZATAQUÍ**
CECILIA MARTÍNEZ COSTA***
MIGUEL BRETÓ GILABERT****
JUAN BRINES SOLANES***

* Unidad de Nutrición del Departamento de Pediatría del Hospital Infantil «La Fe» de Valencia.
** Pediatra del C.A.P. de Bétera (Valencia).
*** Departamento de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valencia.
**** Unidad de Lípidos y Lipoproteínas del Servicio de Biopatología del Hospital General «La Fe» de Valencia.

RESUMEN

La identificación de marcadores bioquímicos de riesgo aterogénico en la infancia, especialmente relacionado con la enfermedad vascular coronaria y cerebral adulta, constituye un objetivo prioritario en la investigación sobre arteriosclerosis.

La lipoproteína(a) [Lp(a)], descrita por Berg en 1963, se reconoce actualmente como uno de estos nuevos marcadores de riesgo aterogénico. Se sabe que cuando sus cifras séricas exceden los 30 mg/dl, se duplica el riesgo de enfermedad coronaria, quintuplicándose si se asocia a un aumento concomitante de LDL-colesterol.

El objetivo primordial del presente estudio ha sido la determinación de los valores séricos de Lp(a) en 2 series pediátricas de riesgo (niños obesos y niños con hiperlipidemias primarias), analizando su significado y utilidad clínica en la prevención de la morbi-mortalidad por enfermedades cardiovasculares en épocas posteriores de la vida.

Para ello, se estudia una muestra de 282 niños y adolescentes de ambos sexos, de 1 a 15 años de edad, durante un período de 2 años estableciéndose 3 submuestras: 152 niños sin patología aparente, como grupo control; 51 niños obesos y 79 más con hiperlipidemias primarias. En todos se realizó una evaluación clínica, antropométrica y bioquímica (perfil lipídico) basal; en obesos e hiperlipidémicos se repitieron las determinaciones tras el tratamiento dietético. Se investigó simultáneamente el perfil lipídico y la Lp(a) en los familiares de primer grado.

La Lp(a) se determinó por enzimo-inmunoanálisis (técnicas Sandwich y ELISA), empleando Macra Lp(a) de Terumo.

Los valores séricos de la Lp(a) mostraron una gran variabilidad y una distribución no gaussiana, no observándose cambios significativos atribuibles a la edad, al sexo o a diferentes variables antropométricas y lipídicas.

Se objetivó una estrecha relación entre los valores de la Lp(a) de los niños y sus familiares en primer grado.

Tanto los valores séricos (media, DE), como la frecuencia de *hiperlipoproteinemia-Lp(a)* fueron mayores en los niños con hiperlipidemias y obesos que en los controles, no hallando cambios significativos en el post-tratamiento dietético.

Consideramos que la Lp(a), por ser un marcador genético, se perfila como un parámetro de valoración del riesgo familiar respecto al desarrollo de la arteriosclerosis prematura y sus complicaciones.

C. M. MONTERO, J. DALMAU, A. ABELLA, C. MARTÍNEZ, M. BRETÓ Y J. BRINES

INTRODUCCIÓN

Antecedentes y justificación

La arteriosclerosis como principal causa de muerte en los países occidentales está ampliamente documentada. Se sabe que dicho proceso se inicia en edades tempranas y depende de múltiples factores, entre los que destacan las alteraciones del perfil lipídico como factor de riesgo principal y la obesidad como factor de riesgo secundario (1).

Por estas razones, las recomendaciones internacionales han propuesto que el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de las alteraciones del metabolismo lipídico, así como la obesidad y sus complicaciones deben iniciarse en la infancia (2 y 3).

En lo referente al diagnóstico, la identificación de marcadores bioquímicos de riesgo aterogénico en la infancia, especialmente relacionado con la enfermedad vascular coronaria y cerebral en la edad adulta, constituye un objetivo prioritario en la investigación sobre arteriosclerosis. Su relevancia clínica radicaría en la detección precoz de las poblaciones de riesgo y la posibilidad de prevención adecuada de la aterogénesis prematura y sus complicaciones.

Se han estudiado diversos marcadores de riesgo aterogénico, tales como: colesterol total (CT) y ligado a lipoproteína de baja densidad (LDL-colesterol), las lipoproteínas A1 y B y más recientemente ha adquirido una gran importancia la determinación sérica de la lipoproteína(a) [Lp(a)], como factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (4).

La determinación de la Lp(a) como nuevo marcador de riesgo aterogénico en la edad pediátrica puede ser de utilidad si se evalúa conjuntamente en las diferentes alteraciones del perfil lipídico (dislipidemias), relacionándolo o no con la obesidad.

El interés de este estudio radica en la aportación de unos conocimientos preliminares sobre el comportamiento de este nuevo marcador en la edad pediátrica, tomando en consideración que hasta el momento actual, la mayoría de los estudios sobre esta lipoproteína han sido realizados en adultos.

Lipoproteína(a). Conocimientos actuales

La lipoproteína(a) fue descrita por primera vez por Berg en 1963 como un antígeno presente en el plasma en un 30 % de la población nórdica, con una estructura y función similar a la LDL (5). Esta lipoproteína, que hoy se conoce como Lp(a), está presente en mayor o menor concentración en más del 90 % de la población general.

Desde 1972, en que Dahlen y cols. (4) describieron la asociación entre *angor pectoris* y la presencia de la Lp(a), son numerosos los estudios en adultos que han identificado a la Lp(a) como marcador de enfermedad coronaria (6 a 8), enfermedad cerebrovascular (9) y enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores (10).

También se ha demostrado que la concentración plasmática de Lp(a) está determinada por factores genéticos (11), constituyendo un marcador más cuantitativo que cualitativo, y que cuando sus valores son superiores a 30 mg/dl se duplica el riesgo de enfermedad coronaria, y se quintuplica si se asocia a un aumento concomitante de LDL-colesterol (6).

Más recientemente, el descubrimiento de la alta homología que existe entre la apo-A y el plasminógeno ha estimulado notablemente la investigación dedicada a la genética, metabolismo, función y alteraciones relacionadas con la Lp(a) (12 y 13). De ahí que esta lipoproteína combine elementos estructurales del sistema de las lipoproteínas y del sistema de la coagulación y le confieran un papel en la ver-

tiente aterogénica y trombogénica de la enfermedad ateromatosa (14). Por ello, el interés por la Lp(a) ha crecido considerablemente en los últimos años.

Estructura, función y metabolismo de la lipoproteína(a)

La Lp(a) se caracteriza por tener una densidad algo superior a la de la LDL, ya que se distribuye en un límite de densidades comprendidas entre 1.050 y 1.100 g/l, flotando ligeramente por encima o junto con la HDL_2, así como por presentar una movilidad electroforética prebeta. Su composición lipídica es muy similar a la de la LDL y se asume que cerca de un 33 % de la masa total de la Lp(a) está constituida por colesterol. La parte apoproteica de la Lp(a) consiste en una molécula de apo-B-100 unida mediante un puente disulfuro a una apoproteína específica, la apo-A (14). De esta manera, la Lp(a) es algo mayor que la LDL, con un diámetro de aproximadamente 250 Å (15) *(figura 1)*.

En cuanto a su función, no se conoce el papel metabólico que pueda ejercer la Lp(a) ni el significado que pueda tener el hecho de ser reconocida por los receptores de LDL. Esta lipoproteína se une al receptor apo-B/E con un 30 % menos de afinidad que la LDL; sin embargo, la eliminación de la apo-A determina una capacidad normal de unión de la Lp(a) al receptor apo-B/E.

La vida media de la Lp(a) en el plasma es de 3,6 días, superior a la vida media de la LDL. Se ha podido observar que, mientras su catabolismo no está relacionado con su concentración plasmática, su síntesis sí que se correlaciona con dicha concentración (16).

Genética de la apo-A

La apo-A es una apolipoproteína muy heterogénea, con isoformas de pesos moleculares, aparente por electroforesis en SDS-poliacrilamida y variable entre 300 y 700 kD. Sin embargo, se ha podido observar que en cada individuo se presentan como máximo 2 isoformas de esta apolipoproteína. Una de las probables explicaciones para la heterogeneidad de dicha proteína resulta de diferencias en el proceso de glucosilación, proceso que está controlado genéticamente (17).

Las concentraciones plasmáticas de Lp(a) vienen determinadas genéticamente por múltiples alelos codominantes en un solo *locus* génico localizado en el cromosoma 6, que da lugar a 6 isoformas mayoritarias. Estas isoformas se han denominado F, B, S1, S2, S3 y S4 en función de su movilidad y, por tanto, de su tamaño respecto a la apo-B-100 (de modo que la F es la que migra más rápido, la B se queda en el lugar de la apo-B-100 y la S es la más lenta, y por tanto de mayor tamaño). Asimismo se ha postulado la existencia de un alelo nulo en aquellos individuos en los que no se ha podido detectar la presencia de apo-A.

Se ha podido demostrar que existe una estrecha relación entre las distintas isoformas de la apo-A y las concentraciones plasmáticas de la Lp(a) (18 y 19). Los pesos moleculares de las diversas isoformas de la apo-A y las concentraciones plasmáticas de la Lp(a) están inversamente correlacionados.

Lipoproteína(a) y arteriosclerosis

Numerosos estudios epidemiológicos han encontrado una asociación positiva entre concentraciones plasmáticas de Lp(a) y accidentes cardiovasculares (ACV) (20). En aquellos individuos con concentración plasmática de Lp(a) superior a 50 mg/dl o con aumento concomitante en las concentraciones de LDL-colesterol, el riesgo relativo para la enfermedad cardíaca prematura puede incrementarse hasta 5 veces. Estos hechos, junto al fuerte control genético que existe para las concentraciones de Lp(a), han llevado a la conclusión de que

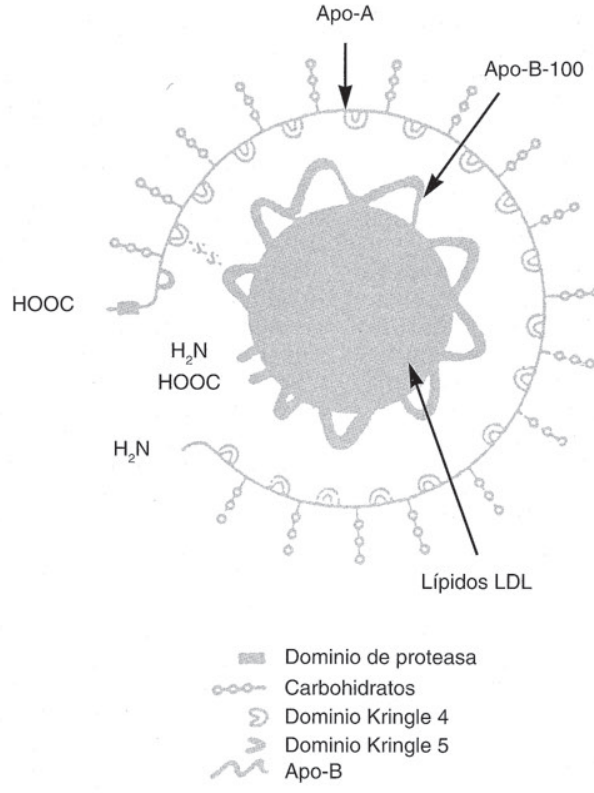


Fig. 1. Modelo esquemático de la Lp(a).

la Lp(a) es un factor genético de riesgo independiente para la enfermedad vascular aterosclerosa.

No se conoce muy bien el mecanismo por el cual la Lp(a) acelera la arteriosclerosis. En la placa arteriosclerótica se ha observado la presencia de fibrinógeno y fibrina, así como también de colesterol y de Lp(a). Se supone que su presencia allí es debida a la capacidad que tiene para unirse a la fibrina, formando un complejo rígido en la pared arterial (16).

Por otra parte, la Lp(a) también puede bloquear la proteolisis de la fibrina inhibiendo la activación del plasminógeno por parte del t-PA (activador del plasminógeno en tejido) e incluso competir con el plasminógeno para acceder a la fibrina, impidiendo la coagulación de ésta (21 y 22).

OBJETIVOS

1. Definir los valores séricos preliminares de Lp(a) en una población de niños supuestamente normales.
2. Determinar los valores séricos de Lp(a) en niños obesos y niños con hiperlipidemia primaria.
3. Determinar los niveles de Lp(a) en los familiares de primer grado de los niños con obesidad y con hiperlipidemia primaria.
4. Valorar las modificaciones que se producen en los niveles séricos de la Lp(a) con el tratamiento dietético.

MATERIAL Y MÉTODOS

Características de la población estudiada

Se han analizado los niveles séricos de Lp(a) junto a otros parámetros lipídicos, en una población de 282 niños y adolescentes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 1 y 15 años, durante un período de 2 años (1990-1992). Esta población se distribuyó en tres grupos:

Grupo I. Grupo control: Se consideraron como *controles* los niños y adolescentes que presentaron un desarrollo pondo-estatural adecuado para la edad y el sexo según los estándares de referencia empleados: Hernández y cols. (23) y National Center for Health Statistics (NCHS) (24).

Esta muestra estuvo constituida por 152 niños de 2 meses a 14 años (V = 69; M = 83), media = 6,5 y DE = 3,9 años, atendidos en la consulta externa por procesos pediátricos banales. Se distribuyó en 3 subgrupos de edad: a) 2 meses a 4 años; b) 5 a 9 años y c) 10 a 14 años. Esta distribución por edades fue similar a la empleada en dos amplios estudios internacionales: Lipid Research Clinics Program (LRP) (25) y Bogalusa Heart Study (BHS) (26).

Grupo II. Obesos: Constituido por niños obesos. Se ha considerado obeso a todo niño que presentó un peso relativo (PR) mayor del 120 %, un índice de masa corporal o índice de Quetelet (IQ), así como las medidas de pliegues cutáneos tricipital y subescapular superiores a 2 desviaciones estándar para la edad y sexo, según las tablas de referencias de Hernández y cols. (23) y NCHS (24). Esta muestra estuvo constituida por 51 pacientes de 5 a 14 años (V = 33; M = 18), media = 9,9 y DE = 2,8 años, atendidos en la consulta externa del hospital.

Grupo III. Niños con hiperlipidemia (NHP): Constituido por pacientes afectos de una hipercolesterolemia primaria fenotipo IIa o IIb. Se consideró el diagnóstico de hipercolesterolemia primaria, según los criterios establecidos por el National Cholesterol Education Program (NCEP) (27). La muestra la integraron 79 pacientes de 1 a 14 años (V = 46; M = 33), media = 7,2 y DE = 4,0 años, que acudieron a las consultas externas para valoración por hiperlipidemia. De estos pacientes, 71 (89 %) presentaban un perfil clínico-bioquímico compatible con una hiperlipidemia primaria (HPP) variedad poligénica y 8 (9,2 %) con el de una HPP monogénica he-

terozigota. Todos los pacientes estaban asintomáticos.

Instrumental para la valoración antropométrica

1. Báscula modelo Agi-Imsa, con una precisión de fracciones de 100 g.
2. Tallímetro modelo Agi-Imsa (incorporado a la anterior para facilitar la medición).
3. Calibrador de pliegue graso modelo Holtain.
4. Cinta métrica inextensible y flexible.

Valoración clínica

En los 3 grupos de estudio se realizó el siguiente protocolo de evaluación:

1) anamnesis general;
2) exploración clínica y antropométrica;
3) tratamiento dietético; y
4) controles de seguimiento.

1. *Anamnesis general:* Esta valoración estuvo dirigida a la detección en el niño o sus familiares de: enfermedad sistémica, alteraciones de los hábitos alimentarios, factores predisponentes o precipitantes de obesidad o hiperlipidemia y antecedentes positivos en familiares de primer grado (padres, hermanos, abuelos, tíos) de hiperlipidemia, obesidad, diabetes o accidentes vasculares (angina e infarto cardíaco, cerebrales o vascular periférico). También a la detección de signos o estigmas propios de enfermedades causantes de obesidad o hiperlipidemia, así como las complicaciones asociadas.

2. La *exploración clínica y antropométrica* incluyó la determinación de los siguientes parámetros e índices antropométricos:

Parámetros: peso y talla en todos los grupos, perímetro braquial y pliegues cutáneos (tricipital, subescapular, bicipital y suprailíaco) en los niños obesos. Se calcularon los siguientes *índices:* índice de masa corporal o índice de Quetelet (IQ) e índice de McLaren (IML) en todos los grupos y, además, el peso relativo (PR), masa grasa (MG) y el porcentaje de grasa corporal (GC) en los obesos.

3. *Tratamiento dietético:* En el grupo de pacientes obesos se instauró una dieta calculada según el grado de obesidad del paciente. En el grupo de niños con hiperlipidemia, se pautó una dieta correspondiente a la fase I de la Asociación Americana del Corazón (27), si no existía una respuesta favorable a los 3 meses de seguimiento, y, comprobando un adecuado cumplimiento de la misma, se pasaba a la fase II de esta dieta que implicaba una reducción en la ingesta de grasa saturada por debajo del 7 % del total de calorías y de colesterol menor de 200 mg/día.

4. *Controles de seguimiento:* La valoración de la eficacia de estas recomendaciones se realizó con un control riguroso y frecuente del peso al inicio, a los 15 días y luego cada mes, siendo determinante la realizada a los 3 meses.

Exploraciones complementarias

En todos los grupos se realizaron unos análisis para valorar la función renal, hepática y el estado hidro-electrolítico. En los grupos II y III se determinaron las funciones tiroidea y suprarrenal.

En todos los grupos de estudio se realizó una determinación basal del perfil de lípidos

que incluyó los siguientes parámetros: colesterol total (CT), colesterol ligado a la lipoproteína de baja densidad (LDL-colesterol), colesterol ligado a la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL-colesterol), colesterol ligado a la lipoproteína de alta densidad (HDL-colesterol), triglicéridos (TG), apolipoproteína A1 (apo-A1), apolipoproteína B (apo-B) y Lp(a). En los grupos II y III se repitieron estas determinaciones a los 3 meses del tratamiento dietético.

Para las determinaciones de los parámetros lipídicos clásicos, así como los valores de referencia de normalidad se emplearon las recomendaciones y valores establecidos por el LRCP (25 y 28).

Las apolipoproteínas A1 y B se han determinado por nefelometría y lectura en el Array System de Beckman (29).

La Lp(a) se ha determinado por la técnica de enzimo-inmunoanálisis (técnicas Sandwich y ELISA), empleando Macra Lp(a) de Terumo (30).

Se consideraron como valores de *normalidad* si Lp(a) <30 mg/dl y *patológico,* de *riesgo aterogénico* o *hiperlipoproteinemia Lp(a)* si Lp(a) >30 mg/dl.

Método estadístico

Los resultados obtenidos en el presente estudio se han evaluado según los procedimientos de estadística descriptiva y analítica (31 y 32) y empleando para su realización el paquete estadístico-informático SPSS-PC+ (Statistical Package for the Social Sciences) (33).

En lo referente a la estadística descriptiva se han calculado los siguientes parámetros: media, desviación estándar, rango, límite de confianza del 95 % para la media, y la mediana de la lipoproteína(a) para cada uno de los grupos o subgrupos de estudio.

Se determinó la estadística básica del resto de los parámetros lipídicos y antropométricos. Se aplicó el cálculo de la *puntuación Z normalizada* (Z_n) a los parámetros antropométricos.

En la estadística analítica se realizó previamente la prueba de Kolmogorov-Smirnov para analizar la distribución de la Lp(a), por lo que se han empleado pruebas no paramétricas (*U* de Mann-Whitney, *H* de Kruskal-Wallis, Wilcoxon y el chi-cuadrado).

RESULTADOS

Valoración basal clínica antropométrica y de pruebas complementarias en los grupos de estudio

La *tabla I* recoge las características antropométricas al inicio del estudio. El estudio Anova, mediante el análisis Z_n para los parámetros estudiados en los grupos, diferenció a los obesos de los niños controles y con hiperlipidemia.

La *tabla II* muestra los valores basales de los parámetros lipídicos. Se observaron cifras superiores en el grupo II respecto del grupo I, así como en el grupo III respecto al grupo II, mostrando diferencias estadísticamente significativas, ($p<0,05$, Anova) en los siguientes parámetros: LDL-colesterol, apo-B, apo-B/apo-A1 al comparar el grupo II con el grupo I, y en CT, LDL-colesterol, apo-B, apo-B/apo-A1 al comparar el grupo III con el grupo II.

El estudio de la bioquímica general resultó normal en los grupos de estudio.

TABLA I

Parámetros antropométricos basales en los grupos estudiados

	Controles		*Obesos*		*NHP*		*p**
	$\bar{x}$	*DE*	$\bar{x}$	*DE*	$\bar{x}$	*DE*	*Prob. F*
Z_n, peso	−0,17	1,30	3,09	1,64	0,15	1,49	0,0000
Z_n, talla	−0,30	1,40	0,61	1,00	−0,21	1,30	0,0001
Z_n, Índice de Quetelet	−0,25	1,27	3,83	1,63	0,18	1,64	0,0001
Índice de Quetelet, kg/m^2	16,6	2,4	26,5	3,5	17,4	3,3	0,0000
Índice de McLaren, %	100,2	15,4	160,8	16,0	108,1	23,6	0,0000

Z_n: Puntuación de desviación estándar normalizada para la media a partir de la mediana de referencia (NCHS)
p*: Anova. Análisis de varianza
F = 0,0001: Significativo

TABLA II

Parámetros lipídicos basales en los grupos estudiados

	Controles n = 152		*Obesos n = 51*		*NHP n = 79*		*p**	*p***
	$\bar{x}$	*DE*	$\bar{x}$	*DE*	$\bar{x}$	*DE*		
Colesterol total, mg/dl	161,0	34,7	163,8	30,0	230,6	31,4	NS	<0,01
LDL-colesterol, mg/dl	96,2	36,4	106,5	23,6	161,8	28,3	<0,05	<0,01
HDL-colesterol, mg/dl	36,3	14,9	42,1	8,3	53,5	9,6	NS	<0,05
VLDL-colesterol, mg/dl	15,0	8,6	17,9	17,1	14,5	6,4	NS	NS
Triglicéridos, mg/dl	76,2	38,7	74,2	39,6	70,5	25,9	NS	NS
Apo-A1, mg/dl	106,3	30,4	116,0	15,6	128,3	26,7	NS	<0,05
Apo-B, mg/dl	65,8	18,8	93,5	25,5	123,2	33,9	<0,01	<0,01
Apo-B/apo-A1	0,66	0,25	0,81	0,24	1,00	0,32	<0,01	<0,01
Lp(a), mg/dl	14,7	20,6	19,5	19,3	25,7	26,9	—	—

p*: Anova. Análisis de varianza entre los grupos I y II
p**: Anova. Análisis de varianza entre los grupos II y III
p < 0,05: Significativo

Valoración de los niveles séricos de lipoproteína(a) en los grupos estudiados

La *tabla III* muestra la estadística básica para los valores de Lp(a) en los 3 grupos estudiados (controles, obesos, NHP). Controles: media = 14,7 mg/dl, DE = 20,6 mg/dl y mediana = 7 mg/dl. Obesos: media = 19,5 mg/dl, DE = 19,3 mg/dl y mediana = 14 mg/dl. NHP: media = 25,7 mg/dl, DE = 26,9 mg/dl y mediana = 16 mg/dl.

En todos los grupos se observó una curva de distribución de la lipoproteína(a) asimétrico (ausencia de ajuste gaussiano), y desplazamiento hacia los valores inferiores *(figura 2)*.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa (*U* de Mann-Whitney), comparando el grupo de controles y obesos y aún mayor entre controles y NHP.

Determinación de la frecuencia de «hiperlipoproteinemia» Lp(a) en los grupos estudiados

La *tabla IV,* muestra la frecuencia y porcentajes de «hiperlipoproteinemia» Lp(a) [Lp(a) > 30 mg/dl] en los grupos y subgrupos estudiados, objetivándose el menor porcentaje para el grupo control (17,2 %) y los mayores porcentajes para el grupo de obesos hiperlipémicos (50 %) y el de hiperlipémicos obesos (50 %). Para los 2 grupos restantes, los obesos no hiperlipémicos y los hiperlipémicos no obesos se obtuvieron porcentajes intermedios (19,5 y 34,7 %) respectivamente.

Análisis de la relación existente entre los niveles de Lp(a) y las variables antropométricas y lipídicas estudiadas

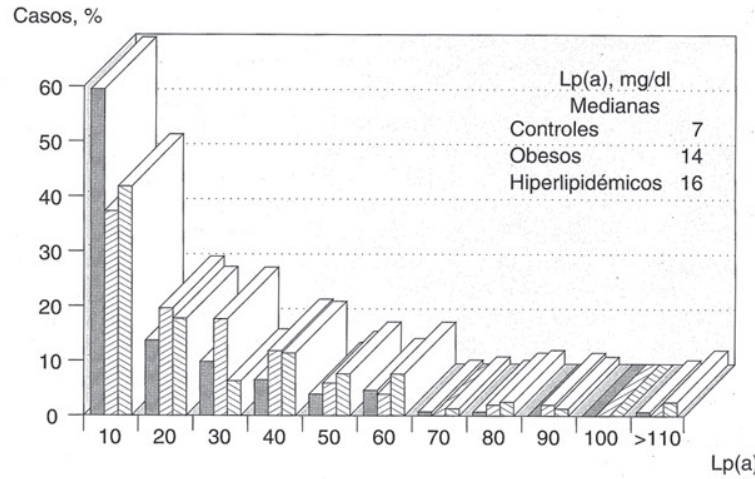
Se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre los valores séricos de Lp(a), IQ, CT, LDL-colesterol y apo-B, pero en ningún caso superior a 0,28, que no es sig-

TABLA III

Estadística básica de los valores de Lp(a) en los grupos estudiados

		Lp(a), mg/dl					p	p*
	N.º	$\bar{x}$	DE	Rango	IC 95%$\bar{x}$	Mediana		
Controles	152	14,7	20,6	0-165	11,5-18,0	7	*	—
Obesos	51	19,5	19,3	0-86	14,0-24,8	14	*	**
NHP	79	25,7	26,9	1-149	19,8-33,7	16	*	***

p: Kolmogorov-Smirnov
*: p < 0,05: Significativo
IC: Intervalo de confianza del 95 % para la media
p*: *U* de Mann-Whitney
**: Diferencias controles/obesos (p < 0,05)
***: Diferencias obesos/NHP (p < 0,01)



Controles	59,5	13,7	9,8	6,5	3,9	4,6	0,7	0,7	0,0	0,0	0,7
Obesos	37,3	19,6	17,6	11,8	5,9	3,9	0,0	2,0	2,0	0,0	0,0
Hiperlipidémicos	41,8	17,7	6,3	11,4	7,6	7,6	1,3	2,5	1,3	0,0	2,5

Fig. 2. Distribución de frecuencias de los niveles de Lp(a) en los grupos estudiados.

nificativo desde el punto de vista clínico, porque sólo explicaría el 7 % de la variabilidad de los niveles de Lp(a) por esta variable.

Determinación de los niveles séricos de lipoproteína(a) en los padres y hermanos de los pacientes estudiados

En la *tabla V* se relacionan las determinaciones de la Lp(a) realizadas en los familiares y en los grupos de niños obesos e hiperlipidémicos, especificando las frecuencias y porcentajes de valores *normales* [Lp(a) < 30 mg/dl] y *patológicos* [Lp(a) > 30 mg/dl] respectivamente.

Destacó la alta frecuencia de Lp(a) *normal* en los niños, cuando la Lp(a) era normal en los familiares y correspondiendo a 48/57 casos (84,2 %) y viceversa de Lp(a) *patológica* en estos niños, cuando la Lp(a) era *patológica* en los familiares y correspondiendo a 21/32 casos (66%).

La prueba de chi-cuadrado arrojó una diferencia estadísticamente muy significativa ($p < 0,0001$) en el análisis de la asociación existente entre los valores de la Lp(a) *(normales* o *patológicos)* entre los niños estudiados y sus familiares.

TABLA IV

Frecuencia de «hiperlipoproteinemia» Lp(a) [Lp(a) > 30 mg/dl] en los grupos y subgrupos estudiados

	N.º casos totales	*N.º casos*	*%*	*Lp(a), mg/dl*	
				$\bar{x}$	*DE*
Controles	152	26	17,2	50,2	26,2
Obesos	51	13	25,4	45,7	17,2
Sin HP	41	8	19,5	45,7	17,2
Con HP	10	5	50,0	44,6	17,2
NHP	79	29	36,0	53,8	25,6
Sin obesidad	69	24	34,7	55,3	19,6
Con obesidad	10	5	50,0	43,5	11,7

TABLA V

Frecuencia de valores de Lp(a) normales [Lp(a) < 30 mg/dl] y patológicos [Lp(a) > 30 mg/dl] en los niños y los familiares de primer grado*

	Familiares normales		*Familiares patológicos*		*N.º casos totales*	*%*
	N.º casos	*%*	*N.º casos*	*%*		
Niños normales	48	84,2	11	34	59	66,2
Niños patológicos	9	15,8	21	66	30	33,8
Niños totales	57	64	32	36	89	100

χ^2: Sin corrección de Yates
p <: 0,0001: Muy significativo
*: Familiares de primer grado: padres, hermanos, abuelos y tíos

No se observaron diferencias con relevancia clínica en la frecuencia con que se asociaron los antecedentes familiares positivos (hiperlipidemia familiar, accidente cardiovascular, accidente cerebrovascular) y presencia de Lp(a) *patológica* en los familiares de los casos estudiados. La frecuencia del factor de riesgo familiar estudiado en el grupo de familiares con valores de Lp(a) *patológica* no fue superior que en aquéllos que tuvieron los valores de Lp(a) normal.

Determinación de los niveles séricos de la lipoproteína(a) post-tratamiento dietético en los niños obesos e hiperlipidémicos

En los niños obesos, se obtuvieron valores de Lp(a) post-tratamiento en 25/51 (49 %) y en los NHP en 68 de 79 casos (86 %). El estudio estadístico no mostró diferencias significativas mediante la comparación de las medias (*t* de Student pareada) ni tras la comparación de los rangos (Wilcoxon). Los resultados se exponen en la *tabla VI*.

TABLA VI

Valores de Lp(a) basal, post-tratamiento dietético y modificaciones obtenidas en los niños obesos y NHP

	Lp(a), mg/dl							*p*	*p**
	Basal		*Post-tratamiento dietético*		*Modificaciones*				
	$\bar{x}$	*DE*	$\bar{x}$	*DE*	*N.º casos*	*%*	*Tipo***		
Obesos, n = 25	24,4	23,3	25,4	19,4	8	32	↓	NS	NS
					10	40	↑		
					7	28	NC		
NHP n = 68	27,2	28,2	24,2	21,6	28	41	↓	NS	NS
					24	35	↑		
					16	24	NC		

**: Tipo de modificación
↓: disminuyó
↑: aumentó
NC: no cambió

p: *t* de Student pareada basal/dieta
p*: Wilcoxon: rango pareado basal/dieta

DISCUSIÓN

En el análisis realizado en la población control destacaron varios aspectos importantes. La lipoproteína (a) presentó una media de 14,7 mg/dl, una DE de 20,6 mg/dl y una mediana de 7 mg/dl, con una distribución asimétrica (no gaussiana), con amplia variación y una tendencia a la acumulación hacia la zona de valores inferiores en la curva de distribución

(figura 2). Resultados similares fueron observados en los niveles séricos de los otros grupos estudiados (obesos y NHP) *(figura 2)*.

Esta tendencia en la curva de distribución de la Lp(a) ha sido observada en múltiples estudios realizados en adultos, tanto a nivel extranjero (34 a 36) como nacional (37 a 40). En la edad pediátrica son escasos los estudios epidemiológicos realizados; Wilcken (41), en un extenso estudio realizado en 1.088 recién nacidos de 3 a 5 días y en 1.605 escolares de 8 a 12 años observó la tendencia no gaussiana de la curva de distribucion de la Lp(a).

Recientemente, en una amplio estudio multicéntrico internacional en 6 poblaciones del mundo (austríaca, alemana, inglesa, israelí e india y china de Singapur) (42) se obtuvieron unos valores que oscilaron de la siguiente forma: media = 8,9-13,7 mg/dl y DE = 12,9-18,4 mg/dl, lo que pone una vez más de manifiesto la variabilidad interpoblacional y la importancia de no emplear la extrapolación de valores de unas poblaciones a otras.

El sexo o la edad no influyeron de manera significativa en las concentraciones de la Lp(a), por lo que los valores de la mediana, la media y la DE pudieron ser empleados en el total de la población estudiada para el grupo control y los demás grupos (obesos y NHP). Estos resultados han sido observados por la mayoría de los autores (37 a 41). Kostner y cols. han observado que las concentraciones de Lp(a) tienden a aumentar con la edad (43), hecho también observado en nuestro estudio, aunque sin diferencias clínicas o estadísticamente significativas.

En el análisis de los valores de Lp(a) en los niños obesos y niños con hiperlipidemia se obtuvieron unos valores superiores respecto al grupo control, mostrando los siguientes resultados: media = 19,5 mg/dl y DE = 19,3 mg/dl; media = 25,7 mg/dl y DE = 26,9 mg/dl, respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas *(tabla IV)*.

Este comportamiento observado de valores séricos superiores de Lp(a) en los niños obesos e hiperlipidémicos quedó reflejado también en la mayor frecuencia de *hiperlipoproteinemia Lp(a)* en estos grupos *(figura 2)*.

Los resultados referidos ponen de relieve la existencia de la influencia de otros factores (poligénicos, ambientales) no dependiente exclusivamente del *locus* génico para la Apo-A como único determinante de los niveles séricos de Lp(a). En el momento actual no se conoce completamente en qué medida influyen todos los determinantes de las concentraciones séricas de la Lp(a), pero sí se sabe que los factores genéticos juegan un papel fundamental (44 y 45). En cuanto al factor obesidad, son muy pocos los estudios clínicos realizados relacionando este factor con los niveles séricos de Lp(a). Hasta el momento sólo se han estudiado series en adultos (46 y 47); en ninguno de ellos se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores basales de Lp(a) entre obesos y controles. Nuestros resultados, aunque realizados en una población pediátrica, son similares, puesto que al comparar los valores basales de Lp(a) entre controles y el subgrupo de obesos sin hiperlipidemia (n = 41) no permitieron demostrar diferencias significativas.

Estos resultados muestran que es probable que no existan modificaciones significativas, al menos cuantitativas, de los niveles séricos de la Lp(a) en la población de niños obesos en comparación con la población *normal* en ausencia de otros factores conocidos, como la hiperlipidemia, que puedan modificar estos niveles, lo que confirma una vez más que en la población de niños obesos existen subgrupos de mayor o menor riesgo aterogénico, independientemente de la obesidad y relacionado con las alteraciones del metabolismo lipídico.

El análisis de los valores de la Lp(a) en los niños con hiperlipidemia (NHP), en comparación con los otros 2 grupos, mostró una clara diferencia con significación estadística y relevancia clínica, puesto que no sólo presentó

unos valores basales superiores (media = 25,7 mg/dl, DE = 26,9 mg/dl y mediana = 16 mg/dl) (*tabla IV),* sino que destacó una mayor frecuencia de *hiperlipoproteinemia Lp(a)* (36 %), que fue máxima cuando se asoció a la obesidad (50 %).

Resultados similares han sido obtenidos en adultos por Seed y cols. (48) y recientemente, en niños, por Bellú y cols. (49) al demostrar niveles significativamente superiores de Lp(a) en poblaciones de niños con diferentes hiperlipidemias.

Nuestros resultados son superponibles a los estudios anteriormente mencionados, ya que obtuvimos unos valores séricos (media, DE y mediana) y, sobre todo, un porcentaje de *hiperlipidemia Lp(a)* similares (36 a 50 %).

A la vista de estos resultados clínicos y epidemiológicos es probable que la lipoproteína (a) se convierta en un factor crítico, cuando otros factores, sobre todo los niveles elevados de LDL han provocado un desarrollo significativo de la placa ateromatosa y, por lo tanto, favorezca la aparición de complicaciones vasculares.

Nuestros resultados demuestran que existe una clara asociación entre los valores de la Lp(a) entre los hijos y sus familiares de primer grado (padres, hermanos y abuelos), objetivándose una tendencia a la agregación de valores *normales* en los niños y sus familiares y entre los valores *patológicos* de los niños y sus familiares. Estos resultados mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre sí. Recientemente, Kostner y cols. (43) encontraron valores más elevados de Lp(a) en niños, hijos de padres que sufrían de enfermedad coronaria (n = 46), respecto a los niños controles, hijos de padres que no padecían la enfermedad (n = 102).

Los resultados obtenidos de estos estudios y del nuestro demuestran claramente que existe una fuerte conexión de los niveles séricos de Lp(a) entre niños y familiares de primer grado y muy probablemente con una mayor incidencia de eventos vasculares prematuros (< 50 años) en la población adulta.

Por último, comprobamos que el tratamiento dietético, que constituye un aspecto fundamental del manejo de estas 2 poblaciones de riesgo (obesos y NHP), no modificó de forma significativa los niveles de Lp(a), tal y como lo demuestran la mayoría de los estudios realizados (46, 50 y 51).

Scanu (52), que realiza una extensa y actualizada revisión del tema, sugiere que en vista de que no existe ningún medio aceptado universalmente para regular los niveles plasmáticos de Lp(a) y de que faltan más estudios clínicos pediátricos, resulta fundamental la identificación y el control de otros factores de riesgo cardiovascular (hiperlipidemia primaria, obesidad, diabetes, hipertensión) en aquellos niños y adolescentes que presenten unos valores aumentados de Lp(a).

CONCLUSIONES

1. Los valores séricos de la lipoproteína(a) hallados en la población de niños controles mostró una media de 14,7 mg/dl, una desviación estándar de 20,4 mg/dl y una mediana de 7 mg/dl, así como una distribución asimétrica.
2. Los niveles séricos de la lipoproteína(a) no mostraron cambios significativos en función del sexo, la edad, las variables antropométricas (IQ, MG y GC) o las variables lipídicas (CT, LDL-colesterol, HDL-colesterol, VLDL-colesterol, TG, apo-B y apo-A1.

3. Tanto los niveles séricos de Lp(a) como la frecuencia de *hiperlipoproteinemia Lp(a)* fue superior en los niños que presentaron una hiperlipidemia primaria (HF o HPP), con o sin obesidad asociada, respecto al grupo control o niños obesos no dislipémicos.

4. Encontramos una estrecha relación en los niveles séricos de Lp(a) *(normales* o *patológicos)* entre los niños y sus familiares de primer grado.

5. El tratamiento dietético empleado en los niños con obesidad y con hiperlipidemias primarias no parece reducir ni modificar de manera significativa los valores de la Lp(a).

6. La lipoproteína(a), por ser un marcador genético, se perfila como un parámetro de valoración del riesgo familiar para el desarrollo de la arteriosclerosis precoz y sus complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dras A. Atherosclerosis cholesterol and the pediatrician. *J Pediatr* 1972; 80: 363-96.
2. Poskitt EME. The fat child. En: Brook ed. *Clinical Pediatric Endocrinology*. Blackwell Scientific Publication. Londres 1989: 149-72.
3. Kwiterovich P. Biochemical, epidemiologic, genetic and pathologic data in the pediatric age group relevant to the cholesterol hypothesis. *Pediatrics* 1986; 78: 349-62.
4. Dahlen GH, Ericson C, Furberg C, Lundkvist L, Svärd-Sudd KI. Angina of effort and extra prebeta lipoprotein fraction. *Acta Med Scand* 1972; 531 (supp): 11-15.
5. Berg K. A new serum type in man-Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 1: 111-36.
6. Kostner G, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Quinci GB. Lipoprotein(a)-Lp(a) and the risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981; 38: 51-61.
7. Armstrong VW, Cremer P, Eberie E. The association between serun Lp(a) concentration and angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1986; 62: 249-57.
8. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Denneber AL. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infartion. *JAMA* 1986; 256: 2540-44.
9. Dahlen G, Guyton JR, Arrar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986; 74: 758-65.
10. Murai A, Miyahara T, Fujimoto N, Matsuda M, Kameyama M. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis* 1986; 59: 199-204.
11. Dahlen G, Garsten P, Ericson H, Rinnstron O, Berg K. Insulin response to an oral glucose load in relation to Lp(a) pre-beta-1 lipoprotein levels in non diabetic patients with peripheral vascular disease and in controls. *Acta Chir Scand* 1979; 145: 447-54.
12. Eaton DL, Fless GM, Kohr WJ y cols. Partial amino acid sequence of apolipoprotein(a) shows that is homologous to plasminogen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3224-28.
13. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ y cols. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330: 132-37.
14. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989; 246: 904-10.
15. Simons K, Ehnholm C, Renkonen O, Bloth B. Characterizations of Lp(a) lipoprotein in human plasma. *Acta Pathol Microbiol Scand Section B* 1970; 78: 459-66.

16. Kempler F, Kostner GM, Roscher A, Haslauer F, Bolzano K, Sandhofer F. Studies on the role of specific cell surface receptors in the removal of lipoprotein(a) in mam. *J Clin Invest* 1983; 71: 1483-87.

17. Grinstead GF, Ellefson RD. Heterogeneity of lipoprotein Lp(a) and apolipoprotein(a). *Clin Chem* 1988; 34 (6): 1036-40.

18. Utermann G, Kraft HG, Menzel HJ, Hopferweiser T, Seitz C. Genetics of the qualitative Lp(a) lipoprotein trait. I: Relation of Lp(a) glycoprotein phenotypes to Lp(a) lipoprotein concentrations in plasma. *Hum Genet* 1988; 78: 41-46.

19. Utermann G, Duba C, Menzel HJ. Genetics of quantitative Lp(a) lipoprotein trait. II: Inheritance of Lp(a) glycoprotein phenotypes. *Hum Genet* 1988; 78: 47-50.

20. Renninger G, Wendt G, Nawrocki P, Weigand H. *Humangenetik* 1965; 1: 658.
Dahle G, Berg K, Gillnas T, Ericson C. *Clin Chem* 1975; 7: 334.
Kostner G, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon, Quinci B. *Atherosclerosis* 1981; 38: 51.
Dahlen G, Guyton JR, Arrar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM Jr. *Circulation* 1986; 74: 758.
Rhoads G, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dannenberg AL. *J Am Med Asoc* 1986; 256: 2540.
Koltringer P, Jurgens. *Atherosclerosis* 1985; 58: 187.

21. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D y cols. Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 322: 1494-99.

22. Scott J. Thrombogenesis linked to atherogenesis at last? *Natural* 1989; 341; 22-23.

23. Hernández M, Castellet J, Narvaiza J, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez B y cols. *Curvas y tablas de crecimiento*. Instituto de investigación del Crecimiento y Desarrollo. Fundación Orbegozo. Bilbao, 1988.

24. Hamill P, Drizd T, Johnson C, Reeder R, Roche A, Moore W. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 607-29.

25. The Lipid Research Clinics Populations Studies Data Book. 1: *The Prevalence Study*. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health publication no. 80-1527. U.S. Government Printing Office. Washington, D.C.

26. Berenson GS, Srinivasan SR, Cresanta JL, Foster TA, Webber SL. Dynamic changes of serum lipoproteins in children during adolescence and sexual maduration. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 157-70.

27. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89: 525-84.

28. Manual of Laboratory Operations: LCR Program 1. *Lipids and Lipoprotein Analysis*. DHEW Publications No. (NIH) 75-628. (Revised version issued October 1982). U.S. Government Printing Office. Washington, D.C.

29. Marcovina S, Albers J: Standardization of the immunochemical determination of apoproteins A1 and B: a report of the international federation of Clinical Chemistry on standardization of apolipoprotein A1 and B measurements (Basis for Future consensus), Vienna, Austria, April 18-19, 1989. *Clin Chem* 1989; 35: 2009-15.

30. Sillbermann RS, Armentront MA, Vella A, Saha AL. *Macra Lp(a) for quantitation of human lipoprotein(a) by enzyme-linked immunoassay*. XVI International Congress of Clinical Chemistry, San Francisco, CA, 1990.

31. Carrasco J. *El método estadístico en la investigación médica*. 3ª ed. Editorial Ciencia, S.A. Madrid, 1986.

32. Snedecor G, Cochran W. *Métodos estadísticos*. 9ª ed. Editorial Continental, S.A. Madrid, 1982.

33. *SPSS-X user's guide*. 2ª ed. Spss Inc. 1986.

34. Sandkamp M, Funke H, Schulte H, Köhler E, Assman G. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age. *Clin Chem* 1990; 36: 20-23.

35. Mezdour H, Parra HJ, Aquie-Aquie G, Fruchart JC. La lipoproteine (a): un marqueur additionel de l'atherosclérose. *Ann Biol Clin* 1990; 48: 139-53.

36. Marcovina SM, Albers J. *Lp(a) Levels and Phenotypes in Caucasians and African Americans*. The Second International Conference on Lipoprotein(a) November 12-14, 1992. New Orleans. Louisiana.

37. Schuller A, Moscat J, Sánchez-Ramos JA, Martínez S, Gutiérrez Fuentes J, Candel I. Valoración y composición lipídica de la lipoproteína(a) en un grupo de varones normales. *N Arch Fac Med* 1984; 42: 121-24.

38. Masdeu S, Roselló J, Chacón MP, Campins. *Interés de la determinación de la lipoproteína Lp(a) en medicina preventiva.* Estudio preliminar sobre un grupo de población. III Congreso Nacional de higiene y medicina preventiva hospitalaria. Salamanca, 1985.

39. Esteban M, Marzana I, Rueda M, Sasieta M. Evaluación preliminar de tres kits comerciales para la determinación de lipoproteína(a). *Clin Invest Arteriosclerosis* 1990; 2: 96-103.

40. Vella JC, Jover Sanz E. Incidencia de factores de riesgo cardiovascular en la segunda década de la vida. Estudio de Burgos. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1991; 3: 67-75.

41. Wilcken DEL, Wang X, Grenwood J, Lynch J, Dudman NPB. *Relationship Between Infant and Parent Lp(a) Levels.* The Second International Conference on Lipoprotein(a). November 12-14, 1992. New Orleans, Louisiana.

42. Sandholzer C, Saha N, Kark JD, Rees A, Jaross W, Dieplinger H y cols. Apo(a) Isoforms Predict Risk for Coronary Heart Disease. A Study in Six Populations. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12: 1214-26.

43. Kostner GM, Czinner A, Pfieffer KH, Bihari-Varga M. Lipoprotein(a) concentrations as risk indicators for atherosclerosis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1054-56.

44. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HJ y cols. Lp(a) glycoprotein phenotype; inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentration in plasma. *J Clin Invest* 1987; 80: 458-65.

45. Rainwater DL, Manis GS, Vanderberg JL. Hereditary and dietary effects on apolipoprotein(a) isoforms and Lp(a) in baboons. *J Lipid Res* 1989; 30: 549-58.

46. Corsetti JP, Sterry JA, Sparks JD, Sparks CE, Weintraub M. Effect of Weight Loss on Serum Lipoprotein(a) Concentrations in an Obese. *Clin Chem* 1991; 37/7, 1191-95.

47. Sonnichsen AC, Ritcher WO, Achwandt P: Reduction of lipoprotein(a) by weight loss. *Int J Obes* 1990; 14: 487-94.

48. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR y cols. Relation of Serum Lipoprotein(a) Concentration and Apolipoprotein(a) Phenotype to Coronary Heart Disease in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 322: 1494-99.

49. Bellu R, Riva E, Ortesi MT, Decarlis S, Giuffre B, Giovannini M. *Lipoprotein(a) levels in Normo-and Dyslipidemic children.* The Second International Conference on Lipoprotein(a). November 12-14, 1992. New Orleans, Louisiana.

50. Albers J, Cabana VG, Warnick GR, Hazzard WR. Lp(a) lipoprotein relationship to sinking pre-B lipoprotein, hyperlipoproteinaemia and apolipoprotein B. *Metabolism* 1975; 24: 1047.

51. Kempler F, Kostner GM, Bolzano K, Sandhofer F: Lipoprotein(a) is not a metabolic product of other lipoproteins containing apolipoprotein B. *Biochem Biophys Acta* 1979: 575-63.

52. Scanu A. Update on lipoprotein(a). *Lipidology* 1991; 2: 253-58.

3.4.2. DETERMINACIÓN DE LA LIPOPROTEÍNA (a) EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA. FRECUENCIA DE LA "HIPERLIPOPROTEINEMIA" LP(a)

- An Esp Pediatr 1994; 41: 78-82.

  Se estudia en niños de 2 meses a 14 años, 69 hombres, 83 mujeres, con patología pediátrica banal, distribuídas en 3 grupos de edad.

Determinación de lipoproteína (a) [Lp(a)] en una población pediátrica. Frecuencia de la «hiperlipoproteinemia» Lp(a)

C. Montero Brens[1], J. Dalmau Serra[1], M. Breto Gilavert[2], C. Martínez Costa[3], J. Brines Solanes[3] y A. Abella Bazataqui[3]

Resumen. Con el objetivo de aportar nuevos datos sobre la lipoproteína (a) [Lp(a)] en la población pediátrica, se han determinado los valores séricos de este nuevo indicador de riesgo aterotrombótico en una población constituida por 152 niños de 2 meses a 14 años (V = 69; M = 83). Todos los niños tenían un desarrollo pondo-estatural adecuado para la edad y el sexo. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas para los valores séricos de Lp(a) por grupo de edad o sexo. Los niveles séricos de Lp(a) mostraron una distribución asimétrica, con una tendencia a la acumulación hacia los valores inferiores y presentando los siguientes resultados: Media = 14,7 mg/dl, DE = 20,6 mg/dl, mediana = 7 mg/dl e intervalo de confianza del 95% para la media = 11,5-18,0 mg/dl. Se observó «hiperlipoproteinemia» Lp(a) mayor de 30 mg/dl en 26 casos (17,2%), y sólo en uno de ellos se asoció a valores de colesterol total > 200 mg/dl con CLDL > 130 mg/dl. Se sugiere que los valores de normalidad y el umbral de riesgo aterotrombótico de la Lp(a) debe determinarse en la edad pediátrica, sobretodo en los niños con otros factores de riesgo cardiovascular asociado.

An Esp Pediatr 1994;41:78-82.

Palabras clave: Lipoproteína (a). Lp(a). Indicador riesgo aterotrombótico. Edad pediátrica.

DETERMINATION OF LIPOPROTEIN (a) [LP(a)] IN A PEDIATRIC POPULATION. FREQUENCY OF HYPERLIPOPROTEINEMIA [LP(a)].

Abstract. With the purpose of contributing to our knowledge about lipoprotein (a) [Lp(a)] in the pediatric population, serum levels of a new atherothrombotic risk marker have been determined in a population of 152 children between the ages of two months and 14 years (boys = 69; girls = 83). All children were of appropriate weight and height for their age and sex. No statistically significant differences were observed in Lp(a) serum levels in relationship to sex or age. The serum Lp(a) levels depicted a skewed distribution with a tendency to accumulate towards the lower values in the curve. The results were as follows: mean = 14.7 mg/dl, SD = 20.6 mg/dl, median = 7 mg/dl and the 95% confidence limits to the mean = 11.5-18.0 mg/dl. Hyperlipoproteinemia Lp(a), as defined by a value higher than 30 mg/dl, was detected in 26 cases (17.2%) and only in one of them was a total cholesterol value higher than 200 mg/dl together with an LDL-cholesterol value higher than 130 mg/dl observed. We suggest that normal Lp(a) serum levels, as well as its atherothrombotic risk threshold, should be determined during the pediatric age, principally in those children with other associated cardiovascular risk factors.

Key words: Lipoprotein (a). Lp(a). Atherothrombotic risk marker. Pediatric age.

[1]Unidad de Nutrición. Departamento de Pediatría. Hospital Infantil «La Fe». Valencia. [2]Unidad de Lípidos y Lipoproteínas. Dpto. Biopatología. Hospital Universitario «La Fe». Valencia. [3]Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Universidad de Valencia.
Correspondencia: Dr. Jaime Dalmau Serra
Unidad de Nutrición. Hospital Infantil «La Fe». Av. Campanar 21 - 46009 Valencia
Recibido: 25 de Agosto de 1992
Aceptado: 21 de Marzo de 1994

Introducción

La identificación de nuevos indicadores de riesgo aterogénico es uno de los objetivos prioritarios en la investigación sobre arterioesclerosis. La lipoproteína (a) [Lp(a)] o prebeta 1 lipoproteína, descubierta en el año 1963 por K. Berg[1], está considerada actualmente como uno de estos marcadores de riesgo cardiovascular.

La lipoproteína (a) es un complejo macromolecular que combina elementos estructurales del sistema de las lipoproteínas y del sistema de coagulación sanguínea, al estar constituida por dos componentes diferentes: el núcleo central, formado por la apoproteína (a), que estructuralmente es similar al plasminógeno. Ambas fracciones están unidas entre sí por uno o varios enlaces disulfuro. Esta composición le confiere un papel en la vertiente aterogénica y trombogénica de la enfermedad ateromatosa[2].

Desde 1972, en que Dahlen y cols.[3] describieron la asociación entre angor pectoris y la presencia de la Lp(a), son numerosos los estudios en adultos que han identificado a la Lp(a) como marcador de enfermedad coronaria[4-7], enfermedad cerebrovascular[8] y enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores[9].

También se ha demostrado que la concentración plasmática de Lp(a) está determinada por factores genéticos[10], constituyendo un marcador cuantitativo más que cualitativo, y que cuando sus valores son superiores a 30 mg/dl se duplica el riesgo de enfermedad coronaria, que se quintuplica si se asocia a un aumento concomitante de C-LDL[5].

Debido a que la prevención, diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo lipídico debe iniciarse en la infancia[12,13], la identificación de la Lp(a) como nuevo marcador de riesgo aterogénico puede ser de utilidad en el estudio de estas alteraciones en la edad pediátrica, sobre todo porque hasta el momento actual, la mayoría de los estudios han sido realizados en adultos.

El objetivo fundamental del presente estudio es establecer unos valores preliminares de Lp(a) en nuestra población pediátrica, analizar su patrón de distribución, las modificaciones que se producen en función de la edad y el sexo y la frecuencia con que se presentan valores considerados como riesgo aterogénico (valores > de 30 mg/dl), asociado o no a otras alteraciones del metabolismo lipídico.

Tabla I **Estadística básica ($\bar{X}$, DE, IC (95%) $\bar{X}$, rango, mediana) y frecuencia Lp(a) > 30 mg/dl por grupos de edad en la población estudiada**

Grupos de edad	*N*	*Valores Lp(a) mg/dl*					*Lp(a)*
		$\bar{X}$	*DE*	*Rango*	*IC > 95% $\bar{X}$*	*Mediana*	*> 30 mg/dl*
2 m-4 a	61	14,4	24,3	0-165	8,3-20,5	6	8 (5,3)%
5 a-9 a	55	13,3	17,1	0-63	8,7-17,8	7	8 (5,3)%
10 a-14 a	36	17,6	18,8	1-76	11,4-23,7	9,5	10 (6,6)%
				Totales			
2 m-14 a	152	14,7	20,6	0-165	11,5-18,0	7	26 (17,2)%

** IC > 95% X = Intervalo de confianza del 95% para la media. DE = Desviación estándar. $\bar{X}$ = Media.*

Material y métodos

Se han analizado los niveles séricos de Lp(a), junto a otros parámetros lipídicos, en 152 niños de 2 meses-14 años (V = 69; M = 83) atendidos en la consulta externa y la clínica de urgencias por procesos pediátricos banales. Se distribuyó la población de estudio en tres grupos de edad: I: 2 meses- 4 años; II: 5-9 años; III: 10-14 años; en este último grupo que incluye a prepúberes y púberes de ambos sexos, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de Lp(a) entre los posibles cuatro subgrupos, valorando que se trataba de un número reducido de casos. Esta distribución de los grupos es similar a la empleada en dos amplios estudios extranjeros, Lipid Research Clinic Program (LRC) y Bogalusa Heart Study (BHS)[14,15].

Se recogieron los siguientes datos: antropométricos (peso, talla, índice de Quetelet) y antecedentes de factores de riesgo cardiovascular en familiares de primer grado (hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular precoz).

Se hizo extracción de sangre venosa tras 12 horas de ayuno, determinándose: colesterol total (CT), colesterol-LDL (C-LDL), colesterol-HDL (C-HDL), colesterol-VLDL (C-VLDL), triglicéridos, apoproteínas A1 y B y lipoproteína (a) [Lp(a)].

Para las determinaciones de los parámetros lipídicos se han empleado las siguientes técnicas: CT por el método enzimático de CHOD-PAP[16], C-HDL según técnica de Ishikawa[17], C-LDL y C-VLDL calculados a partir de la fórmula de Friedewald[18] y triglicéridos por Sugiura[19]. Las apoproteínas A1 y B por el método inmunoturbidimétrico basado en la técnica de Henck y Schlierf[20] utilizando antisueros de Technicon. Todas estas técnicas han sido adaptadas al autoanalizador RA-1000 de la Technicon. La lipoproteína (a) se ha determinado por la técnica de enzimoinmunoanálisis (Sandwich. ELISA), empleando Macra Lp(a) de Terumo[21]. La prueba está estandarizada con sueros de referencia aceptados internacionalmente, presenta una sensibilidad inferior a 1 mg/dl; no presenta reactividad cruzada con plasminógeno, apoproteína B, HDL, VLDL ni LDL.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha realizado mediante el programa R Sigma. La prueba de Kolmogorov-Smirnov para la distribución de Lp(a) mostró una desviación significativa respecto a la distribución normal ($p < 0,05$), por lo que hemos empleado pruebas no paramétricas (U = Mann-Whitney, H = Kruskal-Wallis) para valorar las diferencias en los valores de Lp(a) por sexo y por grupos de edad, respectivamente.

Resultados

Todos los niños estudiados tenían un desarrollo pondo-estatural adecuado para la edad y el sexo, según los estándares de referencia empleados: Hernández y cols.[22] y NCHS[23]. Los antecedentes de hiperlipidemia en familiares de primer grado fueron positivos sólo en 7 casos, ya que en la mayoría de los mismos los padres no precisaron el antecedente familiar. Ninguno de los niños con antecedentes familiares de hiperlipidemia, tuvieron valores de Lp(a) mayor de 30 mg/dl, aunque estos datos proceden de la información dada por los padres y no de las determinaciones analíticas del perfil lipídico o de la Lp(a).

La tabla I recoge la estadística básica de la Lp(a) por grupos de edad (muestra estudiada, media, desviación estándar, rango, intervalo de confianza (95%) para la media y mediana). Tras objetivarse que no existían diferencias estadísticamente entre los valores obtenidos por sexo (U = Mann-Whitney) o por grupo de edad (H = Kruskall-Wallis), se procedió a realizar el análisis de la estadística básica de la Lp(a) para el total de los niños estudiados.

Se obtuvieron los siguientes valores séricos de la Lp(a): Media = 14,7 mg/dl, DE = 20,6 mg/dl, intervalo de confianza (95%) para la media = 11,5-18,0 mg/dl. Al aplicar la prueba de ajuste a la normal (Kolmogorov-Smirnov) se obtuvo una $p < 0,05$, observándose un desplazamiento o sesgo de la curva de distribución hacia los valores más inferiores, con una mediana de 7mg/dl.

Dado el reducido número de pacientes estudiados, no se ha realizado distribución percentilada de los valores de Lp(a).

En la figura 1 se muestra la frecuencia de distribución relativa (porcentual), obtenida en función de los valores séricos de Lp(a) representados a intervalos de 10 mg/dl. La distribución de

los valores de Lp(a) fue la siguiente: indetectable en 8 casos (5,3%); 1-30 mg/dl en 119 casos (78,3%); 31-49 mg/dl en 15 casos (9,8%) y mayor de 50 mg/dl en 10 casos (6,6%). Un caso alcanzó 165 mg/dl. Se objetivó «hiperlipoproteinemia» Lp(a) > 30 mg/dl en 26 casos (17,2%), mostrando los siguientes resultados: Media = 50,2 mg/dl, DE = 26,2 mg/dl, rango = 30-165 mg/dl, intervalo de confianza (95%) para la media = 40,2-60,3 mg/dl y mediana = 46 mg/dl. Sólo en un caso (0,7%), se observó concomitantemente valores de CT > 200 mg/dl con CLDL > 130 mg/dl, pero con antecedentes familiares negativos de hiperlipidemia o enfermedad cardiovascular precoz. El resto de los niños, 25 casos (16,5%), presentaron valores de CT y CLDL normales (CT < 200 mg/dl y CLDL < 130 mg/dl). Por otro lado, en 10 casos (6,6%) del total de niños estudiados en que existían valores de CT > 200 mg/dl con CLDL > 130 mg/dl, los valores de Lp(a) fueron < 30 mg/dl.

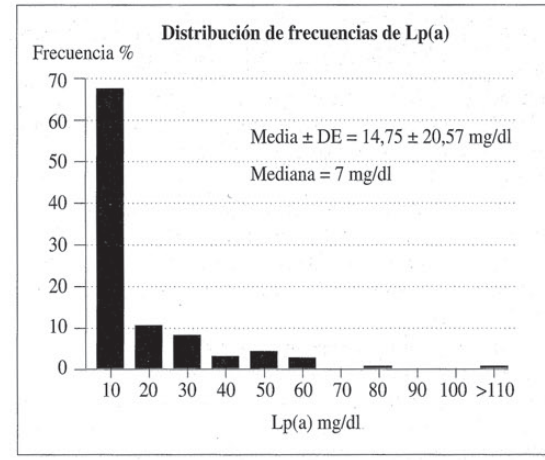


Figura 1. Determinación de Lp(a) por enzimoinmunoanálisis en 152 niños valencianos.

Discusión

En esta serie se han obtenido unos valores de Lp(a) con una media de 14,7 mg/dl, una desviación estándar de 20,6 mg/dl y una mediana de 7 mg/dl, lo que expresa una distribución de Lp(a) no normal (asimétrica), con una gran variabilidad y una tendencia a la acumulación hacia la zona de valores inferiores en la curva de distribución (Fig. 1). Este comportamiento en los valores séricos de la Lp(a) ha sido observado en diversos estudios realizados en población adulta, tanto a nivel extranjero[24,25] como nacional[26-30]. Esta variabilidad se debe a que las concentraciones séricas de la Lp(a) están determinadas por diferentes alelos codominantes ubicados en un único locus génico, que da lugar a 6 isoformas mayoritarias, las cuales son responsables de la diferente expresión cuantitativa de la Lp(a), que oscila desde unos valores indetectables hasta 200 mg/dl[31]. Así, los fenotipos B, S1 y S2 producen concentraciones elevadas, mientras que los fenotipos S3 y S4 las producen bajas. Cuando no se detecta Lp(a) en plasma, o está en cantidades muy bajas, se habla de fenotipo 0, hecho que se ha observado en 8 casos (5,3%) de la población que se ha estudiado. Dado que la prevalencia de cada una de las isoformas está determinada genéticamente, es conveniente el estudio de cada población con el objetivo de definir su patrón de distribución de Lp(a), ya que los valores no son extrapolables de unas poblaciones a otras.

En lo referente a la influencia del sexo o la edad en las concentraciones de la Lp(a), no se ha objetivado diferencias significativas, por lo que los valores de la mediana, la media y la desviación estándar pueden ser empleados para la población total estudiada. Estos mismos resultados han sido observados por otros autores[26-29,31]. Kostner y cols., sin embargo, han observado que las concentraciones de lipoproteína (a) tienden a aumentar con la edad[32].

En el presente estudio se objetivó una «hiperlipoproteinemia» Lp(a) > 30 mg/dl en 26 casos (17,2%). Sólo en un caso y con antecedentes familiares, negativos de hiperlipidemia, se detectó un aumento leve concomitante de CT y CDDL sin corresponder al patrón habitual de la hiperlipidemia primaria genética (hipercolesterolemia IIA, IIB o hiperapobetalipoproteinemia). En los 25 (16,5%) casos restantes los valores de CT y CLDL fueron normales, observándose que estos niveles elevados de Lp(a) (> 30 mg/dl) son independientes del aumento concomitante de CT y CLDL. En otros estudios nacionales se han obtenido porcentajes más elevados de Lp(a): Llopart y cols. obtuvieron un 24% en una serie de adultos[33], Esteban y cols.[28] en un estudio de 98 sujetos (25-60 años) encontraron valores que fluctuaron desde 29,3% (inmunorradiometría) hasta 16,1-18% (enzimoinmunoanálisis monoclonal/policlonal), Vella y cols.[29] en adolescentes de 11-19 años obtuvieron un 22,1% y Martínez Valls y cols.[30] en una serie de 65 niños (V = 33, M = 32), todos de 6 años de edad, obtuvieron un 28,5%.

Nuestros resultados son bastante similares a los obtenidos por Esteban y cols., que utilizaron el mismo método para la determinación (ELISA), que emplea Macra Lp(a).

Las diferencias y similitudes encontradas en la frecuencia de la «hiperliproteinemia» Lp(a) podrían ser atribuidas tanto a las técnicas de determinación empleadas, como a las variaciones genéticas esperadas en estudios de diferentes poblaciones.

Aunque estos resultados indican que se pueden detectar valores de Lp(a) considerados de «riesgo» aterogénico (mayor de 30 mg/dl), sin alteraciones primarias concomitante del metabolismo lipídico, algunos autores han observado valores más elevados en la hipercolesterolemia familiar (HF). Imbew y cols.[34] observaron unos valores más elevados de Lp(a) en individuos heterocigotos afectos de hipercolesterolemia familiar con respecto a los familiares de primer grado no afectos y un grupo control normal. Estos mismos autores encontraron unos niveles más elevados de Lp(a) en los pacientes con HF que sufrían infarto de miocardio respecto a los que no lo padecieron. Hallazgos similares en los pacientes afectos de HF han sido encontrados por Utermann[2]. Recientemente Kostner y cols.[32], encontraron

valores más elevados de Lp(a) en niños hijos de padres que sufrían de enfermedad coronaria respecto a controles, sugiriendo que la Lp(a) tiene valor discriminatorio para enfermedad coronaria en los mayores de 5 años. Estos resultados muestran la importancia que supone la determinación de la Lp(a) como marcador independiente de riesgo de enfermedad coronaria en la población general.

Así pues, la Lp(a) puede ser un importante iniciador y promotor, así como un marcador precoz del proceso aterosclerososo. Probablemente los individuos con niveles elevados de Lp(a) tienen una mayor susceptibilidad para desarrollar la aterosclerosis[2,4,32-35].

Como conclusión, consideramos que la determinación de los valores de normalidad y el punto de corte o umbral de riesgo aterogénico debe establecerse en la edad pediátrica, con la finalidad de definir la población de riesgo susceptible de enfermedad cardiovascular precoz en la etapa adulta. En vista de que en el momento actual no existe ningún medio aceptado universalmente para regular los niveles plasmáticos de Lp(a) y de que faltan más estudios clínicos pediátricos, resulta razonable tal y como propone Scanu[35], la identificación y el control de otros factores de riesgo cardiovasculares (hiperlipidemias primarias, obesidad, diabetes, hipertensión) en aquellos niños que presenten una Lp(a) aumentada.

Bibliografía

1 Berg K. A new serum type in man-Lp system. *Acta Pathol Microbiol Sacand* 1963;**1**:111-136.

2 Utermann G. The mysteries of lipoprotein (a). *Science* 1989;**246**:904-910.

3 Dahlen GH, Ericson C, Furberg C, Lundkvist L, Svärdsudd KI. Angina of effort and extra prebeta lipoprotein fraction. *Acta Med Scand* 1972;**531**(Suppl):11-15.

4 Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Quinici GB. Lipoprotein (a)-Lp(a) and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981;**38**:51-61.

5 Armstrong VW, Cremer P, Eberie E. The association between serum Lp(a) concentration and angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1986;**62**:249-257.

6 Rhoads GC, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Denneber AL. L(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986;**256**:2540-2544.

7 Dahlen G, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986;**74**:758-765.

8 Murai A, Miyahara T, Fujimoto N, Matsuda M, Kameyama M. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis* 1986;**59**:199-204.

9 Dahlen G, Garsten P, Ericson H, Rinnstron O, Berg K. Insulin response to an oral glucose load in relation to Lp(a) pre-beta-1 lipoprotein levels in non diabetic patients with peripheral vascular disease and in controlos. *Act Chir Scand* 1979;**145**:447-454.

10 Utermann G, Duba C, Menzel HJ. Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait, II: Inheritance of Lp(a) glycoprotein phenoypes. *Hum Genet* 1988;**78**:47-50.

11 Haastedt SJ, Wilson DE, Edwards CQ, Connon WN, Carmeli D, Williams RR. The genetics of the cuantitative plasma Lp(a): analysis of a large pedigree. *Am J Med Genet* 1983;**16**:179.

12 American Academy Pediatrics and American Heart Association Committes on Nutrition. Prevention of adult atherosclerosis during childhood. Report of 96th Ross Conference on pediatric Research. Roche AF (ed) Ross Laboratories. Columbus, Ohio 1988.

13 Wynder EL, Berenson GS, Strom WB, Williams C. Coronary artery disease prevention: Cholesterol, a pediatric perspetive. American Health Foundation Monograph. *Prev Med* 1983;**18**:323-409.

14 The Lipid Research Clinics Population Studies Data Book 1. The Prevalence Study. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health publication no. 80-1527. U.S. Goverment Printing Office. Washington, D.C.

15 Berenson GS, Srinivasan SR, Cresanta JL, Foster TA, Webber SL. Dynamic changes of serum lipoproteins in children during adolescence and Sexual maduration. *Am J Epidemiol* 1981;**113**:157-170.

16 Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidasa with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem* 1969;**6**:25-55.

17 Ishikawa TT, Brazier JB, Steiner PM, Stevart LE, Gartzi PS, Glueck CJ. A study of the heparin manganese chloride method for determination of plasma lipoprotein cholesterol concentration. *Lipids* 1976;**11**:628-633.

18 Friedewald WJ, Levy RI, Friedrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;**18**:459-502.

19 Sugiura H, Oikawa T, Hiranok K, Maeda H, Yoshimura H, Karatsu T. A simple colorimetric method for determination of serum glycerol triglycerids with lipoprotein lipase and glycerol dehydrogenase. *Clin Chem Acta* 1977;**81**:125-130.

20 Henck CC, Schilerf G. Nephelometry of apolipoprotein B in human serum. *Clin Chem* 1979;**25**:221-226.

21 Sillbermann RS, Armentront MA, Vella A, Saha AL. Macra Lp(a) for quantitation of human lipoprotein (a) by enzyme-linked immunoassay. XIV International Congress of Clinical Chemistry. San Francisco, CA, 1990.

22 Hernández M, Castellet J, Narvaiza J, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez B y cols. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación del Crecimiento y Desarrollo. Fundación Orbegozo. Bilbao, 1988.

23 Hamili P, Brizd T, Johnson C, Reede R, Roche A, Moore W. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979;**32**:607-629.

23 Sandkamp M, Funke H, Schulte H, Köhler E, Assman G. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age. *Clin Chem* 1990;**36**:20-23.

25 Mezdour H, Parra HJ, Aquie-Aquie G, Fruchart JC. La lipoproteine (a): un marqueur additionel de L'atherosclérose. *Ann Biol Clin* 1990; **48**:139-153.

26 Schuller A, Moscat J, Sánchez Ramos JA, Martínez S, Gutiérrez Fuentes J, Candel J. Valoración y composición lipídica de la lipoproteína (a) en un grupo de varones normales. *N Arch Fac Med* 1984;**42**:121-124.

27 Masdeu S, Roselló J, Chacón MP, Canpins. Interés de la determinación de la lipoproteína Lp(a) en medicina preventiva. Estudio preliminar sobre un grupo de población. III Congreso Nacional de higiene y medicina preventiva hospitalaria. Salamanca, 1985.

28 Esteban M, Marzana I, Rueda M, Sasieta M. Evaluación preliminar de tres kits comerciales para la determinación de lipoproteína (a). *Clin Invest Arteriosclerosis* 1990;**2**:96-103.

29 Vella JC, Jover Sanz E. Incidencia de factores de riesgo cardiovascular en la segunda década de la vida. Estudio de Burgos. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1991;**3**:67-75.

30 Martínez-Valls J, Ascaso J, Serrano S, Hernández A, Romero G, Carmena R. Valores de Lp(a) en una población de niños sanos. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1990;**2**(Suppl 1):6.

31 Utermann G, Duba C, Menzel HJ. Genetics of the cuantitative Lp(a) lipoprotein trait I: Relation of Lp(a) glycoprotein phenotypes to Lp(a) lipoprotein concentracion in plasma. *Human Genetic* 1988;**78**:41-46.

32 Kostner GM, Czinner A, Pfieffer KH, Bihari-Varga M. Lipoprotein (a) concentrations as risk indicators for atherosclerosis. *Arch Dis Child* 1991;**66**:1054-1056.

33 Llopart R, Martínez C, Pedreño J, Franco M, Castellví A, Ordóñez J. Frecuencia de la hiperlipoproteinemia Lp(a) en las diferentes dislipemias primarias. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1991;**3**(Suppl 2): p. 29.

34 Imbew AD, Durrington PN. Lipoprotein (a): Structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis* 1990;**85**:1-14.

35 Scanu A. Update on lipoprotein (a). *Lipodology* 1991;**2**:253-258.

3.4.3. RELACIÓN ENTRE LA LIPOPROTEÍNA (a), APOPROTEÍNA (a) Y SUS ISOFORMAS EN PADRES E HIJOS

- An Esp Pediatr 1998; 48: 587-592

  Se estudia 24 familias en las que un hijo fue diagnosticado de hiperclesterolemia familiar o de hipercolesterolemia poligénica, y al menos el hijo y uno de los padres tenia niveles de Lp (a) > 30 mg/dl. En función de estas concentraciones se hizo dos grupos de 44 y de 38 sujetos.

Relación entre lipoproteína(a), apoproteína(a) y sus isoformas en padres e hijos

B. Ferrer Lorente[1], J. Dalmau Serra[1], C. Falcó Couchoud[2], A. Estellés Cortés[2], F. España Furió[2], J. Aznar Lucea[2]

Resumen. *Objetivo:* Se ha observado que las isoformas de apo(a) de bajo peso molecular son predictivas de la historia familiar de ECV temprana. El objetivo es estudiar la relación entre niveles de Lp(a) e isoformas de apo(a) entre padres e hijos con el fin de identificar familias de riesgo.

Pacientes y método: 24 familias en las que un hijo se diagnosticó de hipercolesterolemia familiar o poligénica y al menos el hijo y uno de los padres tenían niveles de Lp(a) ≥ 30 mg/dl. Se clasificaron en función de los niveles de Lp(a) > o < 30mg/dl en dos grupos de 44 y 38 sujetos respectivamente. Se determinó el colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL, Lp(a), isoformas de apo(a) y su concentración relativa.

Resultados: El peso molecular medio de la isoforma mayoritaria de apo(a) predominante era menor en el grupo de individuos con Lp(a) alta (592±38 vs 656±65 kD, p < 0,001). Existe una relación inversa entre los niveles de Lp(a) y el peso molecular de la isoforma mayoritaria en cada individuo (r=-0,522, p < 0,001). La correlación de los niveles de Lp(a) en el niño y su "best fit" (best fit: aquel padre o madre cuyos niveles de Lp(a)/isoforma de apo(a) mas se parecen a los del hijo) fue significativa (r=0,61, p < 0,01) pero menor que la obtenida entre los niveles de la isoforma de apo(a) (r=0,801, p < 0,001). El estudio de las isoformas de apo(a) sugiere que se hereda no solo la isoforma, sino también su concentración.

Conclusiones: Los sujetos con isoformas de apo(a) pequeñas tienen niveles de Lp(a) más altos. Hay una mejor correlación entre los niveles de la isoforma de apo(a) en padres e hijos que respecto a los niveles totales de Lp(a). Su determinación permite identificar a una población de riesgo.

An Esp Pediatr 1998;48:587-592.

Palabras clave: Lp(a); Isoformas de apo(a); Riesgo enfermedad cardiovascular.

RELATIONSHIP BETWEEN LIPOPROTEIN (a) AND ISOFORMS OF APOPROTEIN (a) IN PARENTS AND CHILDREN

Abstract. *Objective:* It has been observed that the apo(a) isoforms of low molecular weight predict the family history of premature ECV. Our objective was to study the relationship between the levels of Lp(a) and the isoforms of apo(a) in parents and children.

Patients and methods: Twenty-four families, where at least one of the children had been diagnosed with familial or polygenic hypercholesterolemia and at least one of these children and one parent had Lp(a) ≥ 30mg/dl, were studied. They were classified according to whether Lp(a) was ≥ or < 30 mg/dl, with 44 and 38 subjects in each group, respectively. The total cholesterol, triglycerides, HDL and LDL, the Lp(a) and apo(a) isoforms were determined, as well as the relative concentration of the latter.

Results: The molecular weight average of the major isoform was lower in the group with high Lp(a) levels (592±38 vs 656±65 kD, p<0.001). An inverse correlation between Lp(a) levels and the major isoform size was found (r= -0.522, p < 0.001). The correlation of the Lp(a) levels in the child with that of his or her "best fit" (the best fit parent was that whose level was closer to that of the child) was very significant (r=0.61, p < 0.01), but lower than the corresponding paternal apo(a) isoform levels (r=0.801, p < 0.01). The study of the apo(a) isoforms in parents and their children suggests not only that the isoform is inherited, but also its concentration.

Conclusions: Subjects with small size apo(a) isoforms have higher Lp(a) levels. There is a better correlation between parents and children in the phenotypes of the apo(a) than in Lp(a) levels. The determination of these parameters allows the identification of a risk population.

Key words: Lp(a). Apo(a) isoforms. Cardiovascular disease risk.

[1]Hospital Infantil. [2]Centro de Investigación. Hospital La Fe. Valencia.
Correspondencia: Dr. Jaime Dalmau Serra. Hospital Infantil La Fe. Avenida Campanar 21, 46009 Valencia.
Recibido: Julio 1997
Aceptado: Febrero 1998

Introducción

La lipoproteína (a) (Lp(a)) es una macromolécula compuesta por una proteína hidrosoluble, apo(a), unida covalentemente a otra proteína, apo B-100, porción proteica de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)[1]. Se han descrito 34 isoformas de apo(a) según su peso molecular y su movilidad electroforética[2,3]. Cada individuo presenta una o dos de estas isoformas. No se conoce exactamente la función de la apo(a)[4], pero se ha demostrado que compite con el plasminógeno debido a su semejanza estructural interfiriendo en la fibrinólisis y promoviendo la formación del trombo[5].

Numerosos estudios han mostrado una asociación entre niveles altos de Lp(a) y la enfermedad coronaria vascular (ECV)[6-8], así como en niños con historia familiar de ECV[9-14]. También se ha relacionado con fenómenos tromboembólicos en la infancia[15]. En la población infantil algunos autores han observado que las isoformas de apo(a) de bajo peso molecular (B, S1, S2), son predictivas de la historia familiar de ECV temprana[10]. Existen pocos trabajos que establezcan los distintos fenotipos de apo(a)[2,10,16]. Dada la importancia de las isoformas de apo(a) como factor de riesgo trombogénico y la posibilidad de identificar una población de riesgo en función del fenotipo de dicha isoforma, en el presente trabajo se estudia la relación entre los niveles de Lp(a) y las isoformas de apo(a) entre padres e hijos.

Tabla I Perfil lipídico en sujetos con Lp(a) alta y sujetos con Lp(a) normal

	Grupo 1 Niveles Lp(a) ≥ 30 mg/dl (n=44)	*Grupo 2 Niveles Lp(a) < 30 mg/dl (n=38)*	*p*
C-Total (mmol/L)	5,69 ± 1,09	5,71 ± 1,39	NS
HDL-C (mmol/L)	1,48 ± 0,35	1,41 ± 0,41	NS
LDL-C (mmol/L)	3,61 ± 1,16	3,80 ± 1,43	NS
VLDL-C (mmol/L)	0,52 ± 0,30	0,45 ± 0,21	NS
TG (mmol/L)	1,13 ± 0,65	1,09 ± 0,62	NS
ApoB/A1	0,88 ± 0,28	0,89 ± 0,42	NS
Edad (años)	24 ± 15	30 ± 13	NS

Los valores se expresan en Media±DS.

Material y métodos

Se seleccionaron 24 familias en las que al menos un hijo había sido diagnosticado de hipercolesterolemia familiar o poligénica de acuerdo con los criterios de Cortner y del NCEP[17,18]. Se realizó un análisis inicial de Lp(a) seleccionándose aquellas familias en las que al menos un hijo y uno de los padres tenían niveles de Lp(a) ≥ 30 mg/dl. Los 82 sujetos pertenecientes a dichas familias se clasificaron en dos grupos en función de los niveles de Lp(a): el grupo 1 es de 44 sujetos con niveles de Lp(a) ≥ 30 mg/dl y el grupo 2, 38 sujetos con niveles < 30 mg/dl.

El colesterol total y los triglicéridos se valoraron por técnicas enzimáticas utilizando un autoanalizador (RA-1000 autoanalizador, Bayer Diagnostic), el HDL-colesterol se cuantificó por espectrofotometría después de precipitación con heparina y manganeso, el LDL-colesterol se calculó mediante la fórmula de Friedewald. Los niveles de Lp(a) se determinaron en plasma mediante técnica de ELISA (Lp(a) MACRA. Terumo). Para el estudio de las isoformas de apo(a) se utilizó el método de Kamboh[2] que se basa en una electroforesis en gel de agarosa, con posterior transferencia a membrana de nitrocelulosa y detección inmunológica (INMUNO AG). Las isoformas de apo(a) se clasificaron siguiendo la nomenclatura de Utermann (B-500kD, S1-550kD, S2-600kD, S3-650kD, S4-700kD, S5-800kD)[19,20], mediante comparación de la isoforma estándar de peso molecular más próximo. La concentración relativa de cada isoforma de apo(a) se cuantificó mediante densitometría (Shimadzu CS-9000).

La significación estadística entre los grupos se determinó mediante la t de Student y por el test de Mann-Whitney para los valores no paramétricos. El test de X^2 se utilizó para comparar porcentajes. El coeficiente de correlación entre variables se calculó mediante el Spearman rank test. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

Resultados

En la tabla I se muestra el perfil lipídico de los 82 sujetos estudiados agrupados según los niveles de Lp(a) (≥ o < de 30 mg/dl), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Las concentraciones de Lp(a) no se modifican con la edad.

Tabla II Niveles de Lp(a) e isoformas de Apo(a) y sus niveles en sujetos con Lp(a) alta y sujetos con Lp(a) normal

	Grupo 1 Niveles Lp(a) >30 mg/dl (n=44)	*Grupo 2 Niveles Lp(a) < 30 mg/dl (n=38)*	*P*
Niveles totales Lp(a) (mg/dl)	47 ± 13 42,5*(30-79)&	15 ± 8 18*(1-28)&	< 0,001
Peso molecular isoforma apo(a) mayoritaria (kD)	592 ± 38	656 ± 65	< 0,001
Porcentaje sujetos isoforma apo(a) mayoritaria bajo peso molecular	77%	32%	< 0,001

*Los valores se expresan en Media ± DS. * Mediana y & rango.*

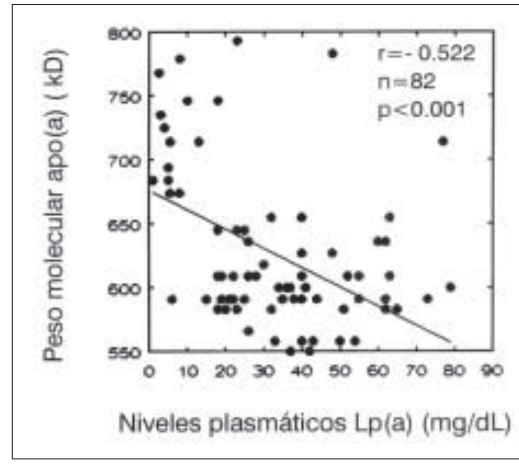


Figura 1. Correlación entre los niveles de Lp(a) y el peso molecular de la isoforma de apo(a) mayoritaria.

El peso molecular medio de la isoforma mayoritaria de apo(a) era menor en el grupo con niveles altos de Lp(a) (592±38 vs 656±65 kD, $p < 0,001$). El porcentaje de individuos con isoformas de bajo peso molecular (B, S1, S2) fue mayor en el grupo con niveles altos de Lp(a) (77% vs 32%, $p < 0,001$) (Tabla II).

Existe una relación inversa entre los niveles de Lp(a) y el peso molecular de la isoforma mayoritaria de apo(a) en cada individuo ($r=-0,522$, $n=82$, $p < 0,001$) (Fig. 1).

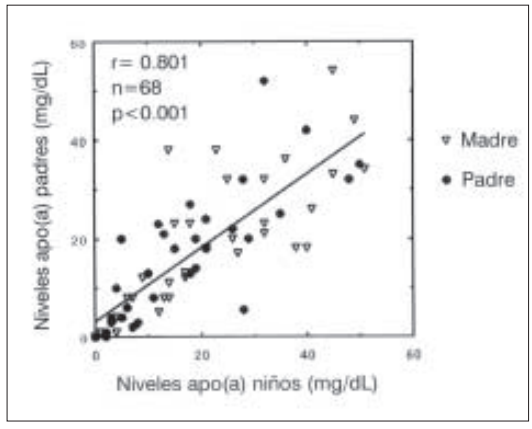


Figura 2. Correlación entre los niveles de la isoforma de apo(a) mayoritaria en padres e hijos.

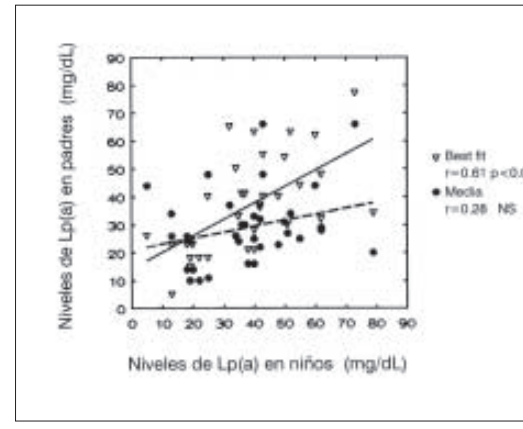


Figura 3. Correlación entre los niveles de Lp(a) en niños y los niveles de Lp(a) de su padre "best fit" (El best fit es aquel padre o madre cuyos niveles mas se parecen a los del hijo).

Cuando se comparan los niveles de la isoforma mayoritaria de apo(a) en los 34 niños estudiados con los niveles de la isoforma de apo(a) heredada de sus respectivos padres, se encuentra una muy buena correlación (r=0,801, n=68, p < 0,001) (Fig. 2) e igualmente cuando se correlaciona con los niveles del padre y la madre por separado (r= 0,79, n=34, p < 0,001 y r= 0,81, n=34, p < 0,001 respectivamente).

La correlación de la Lp(a) del niño con la media obtenida de los niveles de ambos padres no fue significativa (r= 0,28). La correlación entre los niveles de Lp(a) en el niño y su "best fit" (se considera "best fit" a aquel padre o madre cuyos niveles de Lp(a)/isoforma de apo(a) más se asemejan a los del niño[11,16] fue significativa (r=0,61, n=34, p < 0,01) (Fig. 3) pero menor que la obtenida entre los niveles de la isoforma de apo(a).

En la tabla III se muestra el perfil lipídico, los niveles de Lp(a) e isoformas de los sujetos agrupados según presentaban hipercolesterolemia familiar, hipercolesterolemia poligénica y en los normocolesterolémicos relativos.

La figura 4 muestra la herencia de las isoformas de la apo(a) y sus niveles. Los hijos heredan no sólo la isoforma de apo(a), sino también la intensidad de la banda, es decir la concentración.

Discusión

La lipoproteína(a) se considera un factor de riesgo independiente de ECV[6-8,21] aunque algunos estudios han mostrado resultados contradictorios al no hallar dicha relación[22,23]. Su relación con el proceso aterotrombogénico ha sido estudiada en numerosos trabajos[6-8,24-28], pero el mecanismo fisiopatológico no es bien conocido. En la presente serie no existe relación entre los niveles de Lp(a) y las concentraciones de colesterol total y sus fracciones, hecho ya reflejado en otros estudios[12,29-32] aunque también sobre este aspecto existen resultados contradictorios, ya que algunos autores han encontrado valores más altos de Lp(a) en pacientes con hipercolesterolemia familiar[14,33]. El hecho de que no se encuentre relación entre el perfil lipídico de riesgo y la concentración de Lp(a) sugiere que la relación de la Lp(a) con el proceso aterotrombogénico es mediante un mecanismo diferente. Tal vez actúa por sus propiedades como lipoproteína o quizá interviene en el desarrollo del trombo debido a la semejanza de la apo(a) con el plasminógeno[1].

Hasta ahora la Lp(a) se consideraba un marcador de riesgo de ECV cuantitativo más que cualitativo, habiéndose demostrado que valores superiores a 30 mg/dl se asocian significativamente con ECV[6]. Existe una relación inversa entre el peso molecular de la isoforma de apo(a) y la concentración en plasma de Lp(a), es decir, que las isoformas de bajo peso molecular (B, S1 y S2) se corresponden con niveles altos de Lp(a) (10,34,35). Esta relación la encontramos también en el presente estudio (Fig. 1). Actualmente parece claro que son las isoformas de apo(a) de bajo peso molecular las que se asocian con la ECV[36-38] y su presencia en los niños es predictiva de la historia familiar de ECV temprana[10], de ahí la importancia de su determinación. Al igual que en otros estudios, en el presente trabajo encontramos que los niveles de Lp(a) no se modifican con la edad[19,29,39-43]. Está demostrada la relación existente entre los niveles de Lp(a) en los niños y los de sus padres[11,13,16,43]. Wilken et al.[11,16] establecieron una correlación significativa entre los niveles de Lp(a) en el niño y los de su "best fit" (aquel padre o madre cuyos niveles de Lp(a)/isoforma de apo(a) más se asemejan a los del hijo), así como con la media de los niveles de Lp(a) de los padres. La correlación de los niveles de Lp(a) en el niño con la media de sus padres no fue significativa en nuestro estudio. Esta contradicción con los resultados de Wilken se puede explicar porque las familias estudiadas se seleccionaron en función de sus niveles altos de Lp(a), por tanto existe un menor número de sujetos con valores normales que en estudios previos[11,16,43] y la mayoría pertenecen al grupo de valores patoló-

Tabla III Perfil lipídico, niveles de Lp(a) e isoformas en sujetos hipercolesterolémicos y normocolesterolémicos relativos

	Grupo A (n=31)	*Grupo B (n=22)*	*Grupo C (n=29)*	*A-B*	*A-C*	*B-C*
EDAD (Años)	26 ± 15	24 ± 13	30 ± 15	NS	NS	NS
C-total(mmol/L)	6,61 ± 1,19	5,62 ± 1,05	4,86 ± 0,70	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,05
HDL-C (mmol/L)	1,43 ± 0,30	1,51 ± 0,47	1,54 ± 0,37	NS	NS	NS
LDL-C (mmol/L)	4,67 ± 1,36	3,78 ± 1,04	2,96 ± 0,48	P < 0,01	P < 0,001	P < 0,05
VLDL-C (mmol/L)	0,52 ± 0,27	0,49 ± 0,30	0,43 ± 0,17	NS	NS	NS
TG (mmol/L)	1,12 ± 0,61	1,18 ± 0,79	0,99 ± 0,43	NS	NS	NS
ApoB/A1	1,13 ± 0,34	0,82 ± 0,31	0,68 ± 0,19	P < 0,001	P < 0,001	NS
Niveles Lp(a) (mg/dl)	35 ± 19 36*(3-77)&	32 ± 23 33*(1-74)&	28 ± 18 26*(0,1-62)&	NS	NS	NS
Isoforma Apo(a) (kD)	621 ± 52	626 ± 79	622 ± 61	NS	NS	NS

*Grupo A: hipercolesterolemia Familiar; Grupo B: hipercolesterolemia poligénica; Grupo C: normocolesterolémicos relativos. Los valores se expresan en Media ± DS, * Mediana y & rango.*

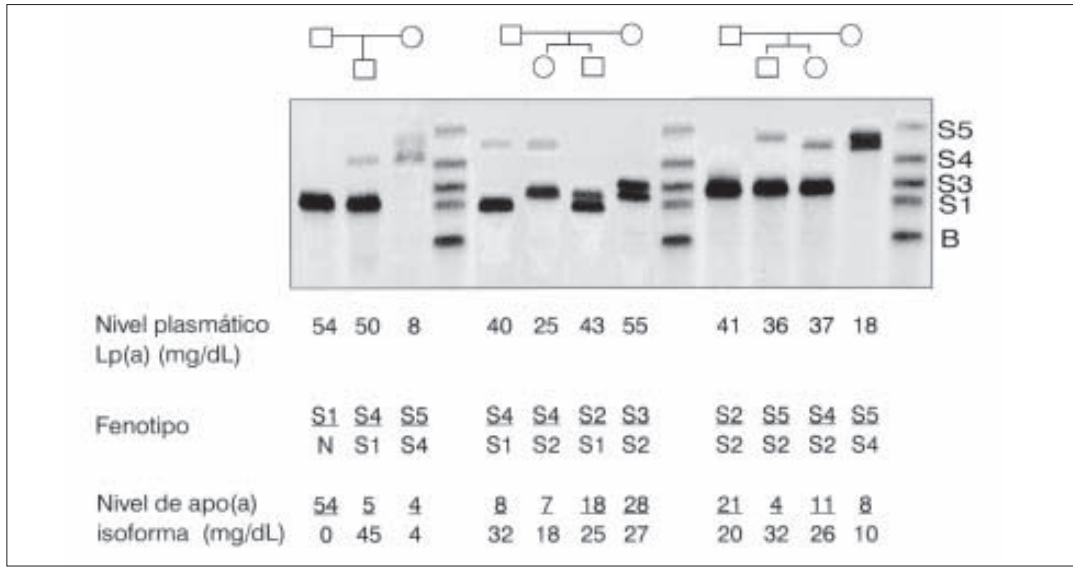


Figura 4. Inmunotransferencia de los distintos fenotipos de apoproteína(a). Niveles de Lp(a) y niveles de la isoforma de apo(a). Ejemplo en tres familias.

gicos. Se obtuvo una mejor correlación entre los niveles de la isoforma mayoritaria de apo(a) en los niños y la isoforma de sus padres (Fig. 2) que entre los niveles de Lp(a) en el niño y su "best fit" (Fig. 3). Por lo tanto, en una población de riesgo como la del estudio, seleccionada por los niveles altos de Lp(a), la determinación de la isoforma de apo(a) identifica mejor al paciente pediátrico o adulto con riesgo de ECV.

La concentración plasmática de Lp(a) está determinada genéticamente en un 90%[1,13]. Los niveles de Lp(a) son estables desde el año de edad hasta el período adulto y se puede agrupar a los sujetos en función de la concentración de Lp(a) independientemente de la edad[43], por lo que los grupos estudiados en este trabajo se agruparon de esta forma. Igualmente las isoformas de la apo(a) se heredan de forma autosómica codominante[1,2] siendo la expresión del gen completa antes del año de edad[43]. Al determinar las isoformas de apo(a) en las familias estudiadas, encontramos que cada individuo tiene una o dos de estas isoformas, que hereda de cada uno de sus padres

(Fig. 4). Los sujetos con niveles altos de Lp(a) tenían isoformas de apo(a) de bajo peso molecular y estas isoformas pequeñas se corresponden con concentraciones mayores de apo(a). Los niveles altos de apo(a) en los niños son predictores de los de los padres, de forma que si el niño tiene un nivel alto, al menos uno de los padres lo tendrá también[43]. La frecuencia de hiperlipoproteinemia (Lp(a) ≥ 30mg/dl) en las diferentes poblaciones oscila, según los estudios, entre un 15-30%[12,29,33,41,44,45]. El presente estudio y otros[10,34,35,46] demuestran que estos sujetos presentan isoformas de apo(a) de bajo peso molecular, factor que se ha identificado como de riesgo trombogénico, por lo tanto, determinar el fenotipo de la isoforma en los niños y en sus padres permitiría identificar una población de riesgo sobre la que deben extremarse las medidas preventivas y terapéuticas.

En resumen, este trabajo demuestra que los sujetos con altas concentraciones de Lp(a) tienen mayor concentración de las isoformas de apo(a) de bajo peso molecular. La correlación de la Lp(a) en niños y su "best fit" fue significativa, aunque menor que la correlación obtenida entre la apo(a) mayoritaria del niño con la apo(a) heredada de sus padres. Se hereda, tanto la isoforma, como el nivel de la misma. Dado que concentraciones altas de dichas isoformas de bajo peso molecular son las que se han demostrado asociadas a la ECV, su determinación permite identificar a niños con futuro riesgo así como a sus padres.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido subvencionado parcialmente por las ayudas de investigación (FIS 96/1256 y FIS 96/1129). Los autores agradecen a A. Jarque, A. Serralbo y P. Escamilla por su asistencia técnica.

Bibliografía

1 Utermann G: The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989; **246**:904-910.

2 Kamboh MI, Ferrell RE, Kottke BA: Expresed hypervariable plymorphism of apolipoprotein(a). *Am J Hum Genet* 1991; **49**:1063-1074.

3 Marcovina S, Zhang Z, Gaur V, Albers J: Identification for 34 apolipoprotein(a) isoforms: differential expression of apolipoprotein(a) alleles between American blacks and whites. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; **191**:1192-1196.

4 Maher VMG, Brown BG: Lipoprotein(a) and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995; **6**:229-235.

5 Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM: Lipoprotein(a) fibrin binding and plasminogen activation. *Artheriosclerosis* 1990; **10**:240-245.

6 Kostner G, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Quini G: Lipoprotein(a)-Lp(a) and the risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981; **38**:51-61.

7 Armstrong V, Cremer P, Eberle E: The association between serum Lp(a) concentration and angiographically assessed coronary arteriosclerosis: dependence on serum LDL level. *Atherosclerosis* 1986; **62**:249-259.

8 Rhoads G, Dahlen G, Berg K, Morton N, Dannenbert A: Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986; **256**:2540-2544.

9 Márquez A, Mendoza S, Carrasco H, Hamer T, Glueck CJ: High lipoprotein(a) in children from kindreds with parental premature myocardial infarction. *Pediatr Res* 1993; **34**:670-674.

10 Islam S, Gutin B, Smith C, Treiber F, Kamboh MI: Association of apolipoprotein(a) phenothypes in children with family history of premature coronary artery disease. *Arterioscl Thromb* 1994; **14**:1609-1616.

11 Wilcken DEL, Wang XL, Geenwood J, Lynch J: Lipoprotein(a) and apolipoproteins B and A1 in children and coronary vascular events in their grand parents. *J Pediatr* 1993; **123**:519-526.

12 Bailleul S, Couderc R, Rossignol C et al.: Lipoprotein(a) in childhood: Relation with other atherosclerosis risk factors and family history of atherosclerosis. *Clin Chem* 1995; **41**:241-245.

13 Routi T, Rönnemaa T, Jokinen E et al.: Correlation of toddlers' serum lipoprotein(a) concentration with parental values and grand parents' coronary heart disease: the STRIP baby study. *Acta Pediatr* 1996; **85**:407-412.

14 Sánchez M, Baeza J, Vila S et al.: Lipoproteina(a) en niños con hipercolesterolemia como marcador de antecedentes familiares de riesgo cardiovascular. *An Esp Pediatr* 1996; **45**:53-56.

15 Nowak-Göttl U, Debus O, Findeisen M et al: Lipoprotein(a): Its role in childhood thromboembolism. *Pediatrics* 1997; **99**(6). URL:http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/99/6/e11.

16 Wilcken DEL, Wang XL, Dudman NPB: The relationship between infant and parent Lp(a) levels. *Chem Phys Lipids* 1994; **67/68**:299-304.

17 Cortner JA, Coates PM, Vallagher PR: Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in chilhood. *J Pediatr* 1990; **116**:514-519.

18 National Cholesterol Education Program. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992; **89**:525-584.

19 Utermann G, Kraft HG, Menzel HJ, Hopferwieser T, Seitz C: Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait.I. Relation of Lp(a) glycoprotein phenotypes to Lp(a) lipoprotein concentrations in plasma. *Hum Genet* 1988; **78**:41-46.

20 Utermann G, Duba C, Menzel HJ: Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait.II. Inheritance of Lp(a) glycoprotein phenotypes. *Hum Genet* 1988; **78**:47-46.

21 Cremer P, Nagel D, Labrot B et al.: Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur J Clin Invest* 1994; **24**:444-453.

22 Ridker PM, Hennekens CH, Stamper MI: A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993; **270**:2195-2199.

23 Jauhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C et al.: Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk: a nested case-control study of Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis* 1991; **89**:59-67.

24 Murai AT, Miyahara T, Fujimoto KN: Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis* 1986; **59**:199-204.

25 Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM: Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986; **74**:758-765.

26 Schreiner PJ, Heiss G, Tyroler HA, Morrisett JD, Davis GH, Smith R: Race and gender differences in the association of Lp(a) with carotid artery wall thickness. The atherosclerosis risk in comunities (ARIC)

study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996: **16**:471-478.

27 Tamura A, Watanabe T, Mikuriya Y, Nasu M: Serum lipoprotein(a) concentrations are related to coronary disease progression without new myocardial infarction. *Br Heart J* 1995; **4**:365-369.

28 Amemiya H, Arinami T, Kikuchi S et al.: Apolipoprotein(a) size and pentenucleotide repeat polymorphisms are associated with the degree of atherosclerosis in coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996; **123**:181-191.

29 Montero C, Dalmau J, Bretó M, Martínez C, Brines J, Abella A: Determinación de la lipoproteína(a) en una población pediátrica. frecuencia de hiperlipoproteinemia Lp(a). *An Esp Pediatr* 1994; **41**:78-82.

30 Carmena R, Luisier-Calan S, Roy M et al: Lp(a) levels and atherosclerotic vascular disease in a sample of patients with familial hypercholesterolemia sharing the same gene defect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; **16**:129-136.

31 Ghiselli G, Gaddi A, Barozzi G, Giarochi A, Descovich G: Plasma lipoprotein(a) in familial hypercholesterolemic patients without coronary artery disease. *Metabolism* 1992; **41**:833-838.

32 Muñoz MT, Barrios V, Pozo J, González S, Argente J: Niveles de lipoproteína(a)(Lp(a)) en niños y adolescentes: comparación entre sujetos sanos, dislipémicos y diabéticos dependientes de la insulina. *Endocrinología* 1993; **40**:318-323.

33 Gómez JA, Porres A, López D et al.: Levels of lipoprotein(a) and plasma lipids in spanish children aged from 4 to 18 years. *Acta Paediatr* 1996; **85**:38-42.

34 Rader DJ, Cain W, Ikewaki K et al.: The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest* 1994; **93**:2758-2763.

35 Klausen CH, Beisiegel U, Menzel HJ, Rosseneu M, Nicaud V, Faergeman O: Apo(a) phenotypes and Lp(a) concentrations in offspring of men without myocardial infarction. The EARS study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; **15**:1001-1008.

36 Sandholzer C, Saha N, Kark JD et al.: Apo(a) isoforms predictrisk for coronary heart disease: a study of six populations. *Arteriosclr Thromb* 1992; **12**:1214-1226.

37 Kark J, Sandholzer C, Friedlander Y, Utermann G: Plasma Lp(a), apolipoprotein(a) isoforms and acute myocardial infarction in men and womwn: a case-control study in the Jerusalem population. *Atherosclerosis* 1993; **98**:139-151.

38 Bowden JF, Pritchard PH, Frohlich JI: Lp(a) concentration and apo(a) isoform size. Relation to the presence of coronary disease in familial hypercholesterolemia. *Arteriocler Thromb* 1994; **14**:1561-1568.

39 Schuller A, Moscat J, Sánchez Ramos JA, Martínez S, Gutiérrez Fuentes J, Candel J: Valoración y composición lipídica de la lipoproteina (a) en un grupo de varones normales. *N Arch Fac Med* 1984; **42**:121-124.

40 Masdeu S, Roselló J, Chacón MP, Canpins. Interes de la determinación de la lipoproteína Lp(a) en medicina preventiva. Estudio preliminar sobre un grupo de población. III Congreso Nacional de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalaria. Salamanca. 1985.

41 Esteban M, Marzana I, Rueda M, Sasieta M: Evaluación preliminar de tres kits comerciales para la determinación de lipoproteina(a). *Clin Invest Arterioesclerosis* 1990; **2**:96-103.

42 Vella JC, Jover Sanz E: Incidencia de factores de riesgo cardiovascular en la segunda década de la vida. Estudio de Burgos. *Clin Invest Arterioesclerosis* 1991; **3**:67-75.

43 Wang XL, Wilcken DEL, Dudmann PP: Early expression of the apolipoprotein(a) gene: Relationships between infants' and their parents' serum apolipoprotein(a) levels. *Pediatrics* 1992; **89**:401-406.

44 Llopart R, Ferrer I, Iriberri R, Moyano D, Pavía C, Ordóñez J: Relación de la lipoproteína(a) con el control metabólico en la diabetes mellitus infanto-juvenil. *An Esp Pediatr* 1996; **44**:7-10.

45 Llopart R, Martínez C, Pedreño J, Franco M, Castellví A, Ordóñez J: Frecuencia de la hiperlipoproteinemia Lp(a) en las diferentes dislipemias primarias. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1991; **3**(suppl 2):29.

46 Uterman G, Menzel HJ, Kreft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C: Lp(A) glycoprotein phenotypes: inheritance and relation to Lp(a) lipoprotein concentration in plasma. *J Clin Invest* 1987; **80**:458-46.

3.4.4. INFLUENCE OF LIPOPROTEIN (a) LEVELS AND ISOFORMS ON FIBRINOLYTIC ACTIVITY. STUDY IN FAMILIES WITH HIGH LIPOPROTEIN (a) LEVELS

- Thromb Haemost 1998; 79: 818-823

  Estudio de 82 sujetos de familias e las que un miembro padecia hipercolesterolemia, y de 25 controles.

Thromb Haemost 1998; 79: 818–23 © 1998 Schattauer Verlag, Stuttgart

Influence of Lipoprotein (a) Levels and Isoforms on Fibrinolytic Activity – Study in Families with High Lipoprotein (a) Levels

Cristina Falcó[1], Amparo Estellés[1], Jaime Dalmau[2], Francisco España[1], Justo Aznar[3]

From the [1]Research Center, [2]Children's Hospital, [3]Department of Clinical Pathology, La Fe University Hospital, Valencia, Spain

Summary

Increased levels of lipoprotein (a) [Lp(a)] have been considered an independent risk factor for cardiovascular disease, but the mechanism behind this relationship is not completely understood. A high concentration of Lp(a) may interfere with fibrinolysis because of the structural similarity between apo(a) and plasminogen. The aim of the present study was to examine the influence of apo(a) levels and isoforms on fibrinolytic activity in 82 subjects from 24 families in which the Lp(a) levels were ≥30 mg/dl in at least one child and one parent. Several fibrinolytic parameters, including plasmin generation by fibrin-bound tissue plasminogen activator, the lipid profile and apo(a) isoforms were studied. Subjects with high circulating Lp(a) levels (n = 44) had significantly reduced plasmin generation compared with their relatives with normal Lp(a) levels (n = 38). A significant inverse correlation between Lp(a) levels and plasmin generation was observed. The individuals with a combination of high levels of plasma Lp(a) and a major apo(a) isoform ≤580 kD molecular weight show the lowest fibrinolytic activity. A high correlation was found between the levels of apo(a) isoforms in children and the levels of the corresponding parental apo(a) isoforms. We conclude that the antifibrinolytic effect of Lp(a) in subjects with two apo(a) isoforms may depend not only on the total plasma level of Lp(a) but also on the relative concentration of the small apo(a) isoform.

Introduction

Lipoprotein(a) [Lp(a)] is a variant of the low-density lipoprotein (LDL) in which apolipoprotein B-100 is covalently linked to a single apolipoprotein (a) [apo(a)] (1, 2). Increased levels of Lp(a) have been considered an independent risk factor linking the pathophysiological processes of atherosclerosis and thrombosis in coronary artery disease (CAD) (3, 4). However, the mechanism behind these processes is not completely understood. A similarity between the cDNAs of apo(a) and plasminogen has been demonstrated (5). Similar DNA could produce similar protein structures for plasminogen and apo(a), and as a consequence of this similar protein structure, Lp(a) could compete "in vitro" with plasminogen for its binding to fibrin and, therefore, Lp(a) might significantly impair physiological fibrinolysis and promote thrombosis (6-15).

Apo(a) shows a size polymorphism, with individual isoforms ranging in apparent molecular weights from about 250 to 800 kD (16, 17), and at least 34 different isoforms of apo(a) have been reported (18). The variation in the size of Lp(a) could result from the number of kringle 4 copies (19, 20). It has also been reported (17) that Lp(a) size heterogeneity is genetically controlled, and an inverse relationship has been observed between the apo(a) isoform size and Lp(a) concentration (21). Small apo(a) isoforms (B, S1 and S2) showed a significant association with CAD (22), and a combination of high serum Lp(a) levels and small size apo(a) isoform has been reported to be the greatest CAD risk for hypercholesterolemic patients (23). However, the relationship between high levels of Lp(a) and familial hypercholesterolemia has not been firmly established. Some authors have reported increased Lp(a) levels in hypercholesterolemic patients, while others found no differences between the Lp(a) levels in familial hypercholesterolemic and non hypercholesterolemic subjects (23-27).

The antifibrinolytic potential of Lp(a) has been studied by several groups, but contradictory results have been reported (28-32). In previous studies (28, 29) we found that the euglobulin lysis time induced by tissue-type plasminogen activator (t-PA) was impaired in subjects with high Lp(a) levels. However, in that study we observed that some of the subjects with increased Lp(a) levels had a t-PA- induced euglobulin clot lysis time within the normal range. These results suggest that high circulating Lp(a) levels are not always associated with impaired plasminogen activation, at least in our experimental conditions. Thus, the variable inhibition of fibrinolytic activity found in plasmas with high Lp(a) levels could be due, at least in part, to the presence "in vivo" of different apo(a) isoforms with variable fibrinolytic inhibitory activities.

Hervio et al. (33) have shown that inhibition of plasminogen binding to fibrin by apo(a) purified from three homozygous subjects was inversely associated with isoform size. Moreover, the antifibrinolytic effect of Lp(a) in 10 heterozygous subjects seemed to depend on the relative concentration of the isoform with the highest affinity for fibrin, mainly the small apo(a) isoform (34). In addition, the "in vivo" effect of apo(a) on fibrinolysis has recently been demonstrated in human apo(a) transgenic mice that were resistant to t-PA-mediated thrombolysis (35).

The aim of the present study was to investigate possible relationships between Lp(a) levels and plasminogen activation in 82 subjects from 24 families with high Lp(a) levels as determined by a solid-phase fibrin assay using a chromogenic plasmin selective substrate. The existence of a correlation between hypercholesterolaemia and the parent-to-children transmission of Lp(a) levels and apo(a) isoform type was also considered. The results show that plasmin generation is reduced in individuals with high circulating Lp(a) levels, especially in those with a smaller apo(a) isoform, in comparison with their relatives with normal Lp(a) levels. The Lp(a) levels in hypercholesterolemic subjects and normal relatives did not differ. A good correlation was found between the levels of apo(a) isoform in children and the levels of the corresponding apo(a) isoform in their parents.

Correspondence to: Dr. Amparo Estellés, Centro de Investigación, Hospital Universitario La Fe, Avda. de Campanar, 21, 46009 Valencia, Spain – Tel. +34 6 3862797; FAX Number: +34 6 3868718

Materials and Methods

Clinical Groups

Eighty-two subjects from 24 families were studied. The families were selected from a larger group of families in which at least one of the children had been diagnosed as familial hypercholesterolemia or polygenic hypercholesterolemia, according to the Cortner criteria (36) and those of the National Cholesterol Education Program for children and adolescents (37). After an initial screening of Lp(a) levels, we selected the families in which serum levels ≥30 mg/dl (confirmed in two samplings) were found in at least one child and one parent. The 82 subjects studied were classified according to the plasma Lp(a) levels into two groups. Group 1 comprised 44 subjects with plasma Lp(a) levels ≥30 mg/dl, and group 2 included 38 individuals with plasma Lp(a) levels <30 mg/dl (Table 1). The 82 subjects were also classified into four groups according to the apo(a) isoform profile (Table 2). A group of 25 healthy individuals with plasma Lp(a) levels <30 mg/dl was used as an external independent population. They had not taken any drugs for at least two weeks before sampling. Informed consent was obtained from all the individuals.

Table 1 Lp(a) level and isoforms and fibrinolytic parameters in the group of family members with Lp(a) ≥30 mg/dl and in the group with Lp(a) <30 mg/dl in comparison to control group with Lp(a) <30 mg/dl

	Group 1 Family members Lpa≥30mg/dL (n=44)	Group 2 Family members Lpa<30mg/dL (n=38)	Statistical Significance
Age (years)	24±15	30±13	NS
Total plasma Lp(a) levels (mg/dL)	47±13 42.5# (30-79)†	15±8 18# (1-28)†	p<0.001
Apo(a) isoform size (kD)‡	592±38	656±65	p<0.001
Percent. subjects with major LMW isoform (B,S1,S2)	77%	32%	p<0.001
Plasmin generation ($\Delta A_{405-492}$/min)x10^3	7.65±0.82 7.65# (4.8-9.9)†	8.98±0.87 9.0# (7.2-11)†	p<0.001
Percent. subjects with plasmin generation <8.2	80%	10%	p<0.001

The values in each box are expressed as mean±SD. The median# and range† (in parenthesis) are also provided for total Lp(a) levels and plasmin generation.
‡ In heterozygous subjects the major apo(a) isoform was selected.
Major LMW apo(a) isoform indicates whether the subjects had a larger proportion (≥55%) of one of the LMW isoforms.

Blood Sampling

Venous blood samples were obtained between 8 and 10 am, after 12-h overnight fasting. Subjects remained in a sitting position for 20 min before venipuncture. Blood samples were anticoagulated with 0.13 mol/l trisodium citrate (9:1, vol: vol, blood: anticoagulant), and were immediately centrifuged at 1,500 × g for 30 min at 4° C. Plasma was snap frozen in small portions and stored at –70° C until the assays were performed in series (less than 6 months). Blood serum was used to determine the lipid profile.

Methods

Assays of lipids and lipoproteins

Total serum cholesterol and triglycerides were determined by an enzymatic technique using an autoanalyzer (RA-1000 autoanalyzer, Bayer Diagnostic). High-density lipoprotein (HDL-cholesterol) was quantified by spectrophotometry after selective precipitation with heparin and manganese, also using an RA-1000 autoanalyzer. Low-density lipoprotein (LDL-cholesterol) was calculated by Friedewald's formula.

Study of plasma Lp(a) levels and isoforms

Lp(a) levels were determined with an ELISA kit [Macra Lp(a), Terumo] as previously described (28). The assay uses a monoclonal antibody against apo(a) that does not cross-react with plasminogen, and a second polyclonal antibody directed against the apo(a) portion of Lp(a). The assay recognizes with the same efficiency all apo(a) isoforms and does not cross-react with HDL-cholesterol, LDL-cholesterol or VLDL-cholesterol (38). High total cholesterol or LDL-cholesterol levels do not interfere with the Lp(a) determination (38). The intra-assay and interassay variability was 3% and 8%, respectively.

The apo(a) phenotype was determined by agarose gel electrophoresis using the method described by Kamboh et al. (18) with slight modifications, followed by immunoblotting. Electrophoresis was performed on 1.6% agarose gel for 5 h at 140 V, 4° C. Apo(a) bands were detected by a double-antibody procedure (Immuno AG) and visualized by histochemical staining for alkaline phosphatase. The various apo(a) isoforms were identified according to their relative electrophoretic mobility compared with apo B-100, with the terminology proposed by Utermann et al. (16, 17). B is a band with the same mobility as apoB-100 (500 kD), and S1 (550 kD), S2 (600 kD), S3 (650 kD), S4 (700 kD) and S5 (800 kD) denote larger isoforms with progressively lower mobility than apo B-100. The isoforms in the samples were classified by comparison with the closest reference. The sheep antibody to human apo(a) was known to react equivalently with the different isoforms.

Table 2 Lp(a) levels and plasmin generation in subjects with high and low molecular weight isoforms

	Group I Subjects with a single LMW apo(a) isoform (B,S1,S2) n=14	Group II Subjects with a single HMW apo(a) isoform (S3,S4,S5) n=16	Group III Heterozygous with major LMW apo(a) isoform (B,S1,S2) n=29	Group IV Heterozygous with major HMW apo(a) isoform (S3,S4,S5) n=23	Statist. I *vs* II	Signific. III *vs* IV
Plasma Lp(a) levels (mg/dL)	37±16	13±19	41±16	32±19	p<0.001	NS
Percentage of subjects with Lp(a) ≥ 30 mg/dL	71% (n=10)	6% (n=1)	76% (n=22)	43% (n=10)	p<0.01	NS
Plasmin generation ($\Delta A_{405-492}$/min)x10^3	8.05±0.71	9.11±0.93	7.77±1.07	8.42±0.97	p<0.005	p<0.05
Percentage of subjects with plasmin generation <8.20	57% (n=8)	6% (n=1)	69% (n=20)	39% (n=39)	p<0.05	NS

LMW = low molecular weight. HMW = high molecular weight
In the apo(a) heterozygotes, the relative concentration of the two apo(a) isoforms was determined using a scanning densitometer (Shimadzu CS-9000)
Major LMW or HMW apo(a) isoform indicates whether the subjects had a larger proportion (≥55%) of one of the LMW isoforms or of one of the HMW isoforms

Thromb Haemost 1998; 79: 818–23

In the apo(a) heterozygotes, the relative concentration of the two apo(a) isoforms was determined using a scanning densitometer (Shimadzu CS-9000). To classify these heterozygous subjects according to their apo(a) isoform profile (Table 2),the subject was considered to have a major LMW or HMW apo(a) isoform when the proportion of one of the LMW or one of the HMW apo(a) isoforms was higher than 55%. To assess whether the intensity of the bands was proportional to the amount of Lp(a), increasing volumes of plasma (0.3 to 5 µl) from an individual with a single apo(a) isoform and an Lp(a) level of 77 mg/dl were subjected to electrophoresis and blotted. The area of the band was proportional to the amount of Lp(a) added along all the range studied. To determine whether the relative concentration of the two isoforms remained constant regardless of the total amount of Lp(a) added to the gel, several volumes of plasma (0.6 to 10 µl) from an apo(a) heterozygous individual with a total Lp(a) level of 79 mg/dl were studied. In all cases, the proportionality of each isoform remained constant (data not showed).

Fibrinolytic studies

Euglobulin lysis time was assayed as previously described (32), using fresh plasma. The intraassay variability was 3%.

Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) antigen was quantified by a commercially available ELISA assay (Tint Elize PAI-1, Biopool). The assay detects active and latent (inactive) forms of PAI-1 and complexed PAI-1 with the same efficiency. The intraassay and interassay variability was 3% and 7%, respectively.

The PAI-1 activity assay was performed as previously described (39). One unit of plasminogen activator inhibitor activity is defined as the amount that inhibits 1 IU of single chain tissue-type plasminogen activator in 15 min at room temperature under the conditions used. The intraassay and interassay variability was 6% and 10%, respectively.

t-PA antigen was determined with a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (Imulyse t-PA, Biopool). The assay detects free and complexed t-PA with similar efficiency. The intraassay and interassay variability was 4% and 6%, respectively.

Functional plasminogen activity was measured by a chromogenic substrate method (40). The intra- and interassay coefficients of variation were 5% and 9% respectively.

Generation of plasmin by fibrin-bound t-PA

The effect of Lp(a) on plasminogen activation was determined by measuring the amount of plasmin generated by t-PA in a system with a fibrin surface in the presence of plasminogen, following a modification of the Rouy et al. method (12). Briefly, a solid-phase fibrin 96-well microtiter plate was incubated with single-chain t-PA (sc-t-PA) (50 IU/ml) (Biopool) for 1 h at 37° C. Unbound protein was removed and 50 µl/well of euglobulin precipitate was added in duplicate and incubated for 4 h at 37° C. The euglobulin precipitate was prepared as described before (32) and diluted 1: 3 in 0.05 M sodium phosphate, pH 7.4, supplemented with plasminogen (0.8 µM) (Chromogenix). After incubation, the plate was washed and fibrin-bound plasmin activity was detected by adding substrate S-2251 (Chromogenix) and measuring the change in the absorbance rate [($\Delta A_{405\text{-}492}$/min) × 10^3]. Plasmin generation is proportional to the amount of fibrin-bound plasminogen, and Lp(a) can interfere with plasminogen binding.

To prove that the plasmin generation was proportional to the concentration of Lp(a), in a separate experiment we purified Lp(a) from a pool of plasmas with high Lp(a) levels and a major LMW apo(a) isoform. The Lp(a) was purified as described by Hervio et al. (33) and different concentrations of purified Lp(a) were assayed as indicated above. Plasmin activity was inversely proportional to the concentration of Lp(a) added (r = -0.97, p <0.01), in an Lp(a) concentration range of 0-80 mg/dl (Fig. 1, insert).

In order to evaluate the recovery of Lp(a) in the euglobulin precipitates, we measured the Lp(a) concentration in plasmas and in euglobulin precipitates. A highly significant correlation was observed between Lp(a) levels in plasma and in euglobulin precipitate (r = 0.94, n = 60, p <0.001) and about 70% of the plasma Lp(a) was present in the euglobulin precipitates.

Statistical Analysis

Levels of significance between the two groups were determined by the Student's-t and Mann-Whitney non-parametric U tests. Comparisons between different groups were performed by the ANOVA and multiple comparison tests. The χ^2 test was used to compare percentages. The correlation coefficient between variables was calculated using the Spearman rank test. Values of p <0.05 (two tailed, where applicable) were considered to be significant.

Results

Fibrinolytic Parameters in the Groups with High and Normal Lp(a) Levels

Table 1 shows the plasma Lp(a) levels, apo(a) isoforms and plasmin generation, in the 82 subjects from the 24 families studied, classified into two groups according to whether they had plasma Lp(a) levels ≥30 mg/dl (group 1) or <30 mg/dl (group 2). Plasmin generation was significantly reduced in group 1 with respect to group 2 [7.65 ± 0.82 vs. 8.98 ± 0.87 ($\Delta A_{405\text{-}492}$/min) × 10^3]. Moreover, 80% of the subjects with Lp(a) levels ≥30 mg/dl showed plasmin generation <8.20 [($\Delta A_{405\text{-}492}$/min) × 10^3] in comparison with only 10% the group with Lp(a) levels <30 mg/dl. A value of 8.20 [($\Delta A_{405\text{-}492}$/min) × 10^3] was taken as the lower limit of normality (mean minus 1 SD in the group of 25 healthy individuals with plasma Lp(a) levels <30 mg/dl that was used as an external independent population).

In relation to the molecular weight of the major apo(a) isoform, a smaller mean apo(a) size was found in the group with high Lp(a) levels than in the group with normal Lp(a) levels (592 ± 38 vs. 656 ± 65, p <0.001). Moreover, the percentage of individuals that had small apo(a) isoforms (B,S_1,S_2) was higher in the group with high levels of Lp(a) (77%) than in the groups with normal Lp(a) levels (32%) (Table 1).

No statistical differences between the groups were found for the other fibrinolytic parameters studied or for the rest of the lipid profile. No age or sex-related differences between the groups were observed.

The 82 subjects were also classified into two functional groups in relation to whether the plasmin generation was lower than (n = 43) or equal to/higher than (n = 39) 8.20 [($\Delta A_{405\text{-}492}$/min) × 10^3]. Lp(a) levels were higher in the group with low plasmin activity than in the group with high plasmin activity (45.74 ± 2.77 vs. 19.33 ± 2.02 mg/dl,

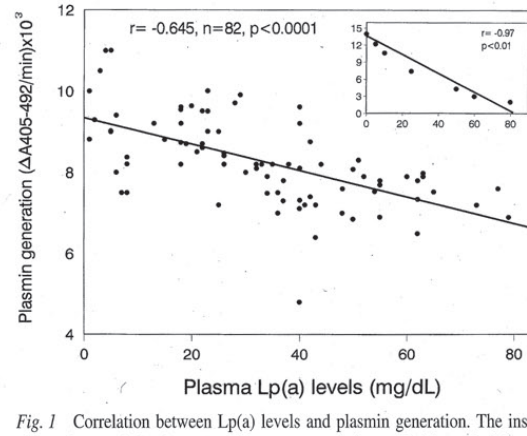


Fig. 1 Correlation between Lp(a) levels and plasmin generation. The insert shows the correlation between different concentration of Lp(a) purified from a "pool" of plasmas and plasmin activity (r = -0.97, p <0.01)

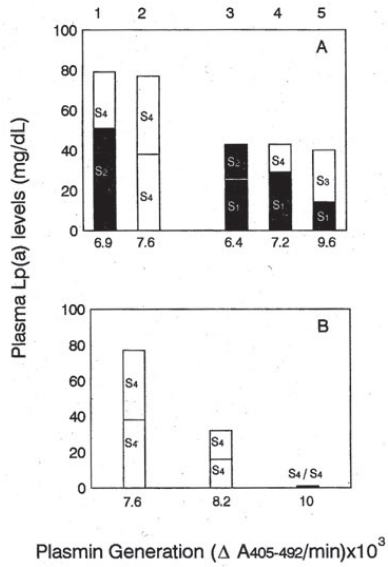


Fig. 2 Plasmin activity in subjects with: A, similar high Lp(a) levels and different isoforms; B; the same apo(a) isoform and different total Lp(a) levels

p <0.001). No statistical significant differences were observed in the rest of parameters.

Correlation between Lp(a) Levels, apo(a) Isoforms and Fibrinolytic Activity

A significant inverse correlation (r = -0.522, n = 82, p <0.001) was observed between Lp(a) levels and the major isoform size. A significant inverse correlation (r = -0.645, n = 82, p <0.001) between Lp(a) levels and plasmin generation was also obtained (Fig. 1). The correlation between plasmin activity and the major (HMW or LMW) isoform size of each subject was r = 0.408, n = 82, p <0.01. No correlation between plasma generation and other fibrinolytic parameters was found.

In order to evaluate the influence of the Lp(a) levels and the type of apo(a) isoform on plasmin activity, plasmas from different subjects were compared. Fig. 2A shows subjects with similar increased levels of total Lp(a) but with different isoforms. The plasma with a larger proportion of small apo(a) isoform showed lower plasmin generation than the plasma with a low concentration of small apo(a) isoform (1 vs. 2; 3 and 4 vs. 5). On the other hand, in subjects with the same single apo(a) isoform (S4), plasmin generation correlated inversely with the total Lp(a) level (Fig. 2B).

The group of individuals with a combination of high plasma Lp(a) levels and small apo(a) isoforms had lower plasmin activity [7.60 ± 0.87 ($\Delta A_{405-492}$/min) × 10^3, n = 32]) than the group with high plasma Lp(a) levels and a large apo(a) isoform [7.80 ± 0.67 ($\Delta A_{405-492}$/min) × 10^3, n = 12]. Both groups showed lower plasmin activity than the groups with normal Lp(a) levels regardless of whether they had small or large apo(a) isoforms [8.69 ± 0.80, n = 11 and 9.21 ± 0.88 ($\Delta A_{405-492}$/min) × 10^3, n = 27, respectively].

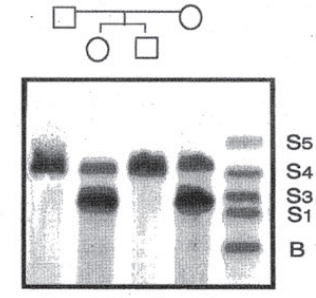
In order to evaluate plasmin activity separately in subjects with a single or two apo(a) isoform(s), and to correlate it with the apo(a) isoform size, the subjects were subdivided into four groups (Table 2). The group of subjects with a single small apo(a) isoform (B,S1,S2) (Group I) showed significantly lower plasmin activity [8.05 ± 0.75 ($\Delta A_{405-492}$/min) × 10^3] and an increase in Lp(a) levels (37 ± 16 mg/dl) in comparison with the group with a single large apo(a) isoform (S3,S4,S5) (Group II) [9.11 ± 0.93 ($\Delta A_{405-492}$/min) × 10^3 and 13 ± 19 mg/dl, respectively]. When heterozygous subjects were subdivided according to whether they had a larger proportion of one of the small isoforms or of one of the large isoforms, the differences between the groups were smaller, although the group with a higher proportion of small apo(a) isoform (Group III) showed lower plasmin activity [7.77 ± 1.07 ($\Delta A_{405-492}$/min) × 10^3] and higher Lp(a) levels (41 ± 16 mg/dl) than the group with a large apo(a) isoform (Group IV) [8.42 ± 0.97 ($\Delta A_{405-492}$/min) × 10^3 and 32 ± 19 mg/dl].

Hypercholesterolemic Groups

In order to ascertain whether Lp(a) levels in the subjects with hypercholesterolemia were different from those of their normocholesterolemic relatives the subjects were divided into three groups: Group A, familial hypercholesterolemic subjects (n = 31); group B, subjects with polygenic hypercholesterolemia (n = 22), and group C, normocholesterolemic relatives (n = 29). The Lp(a) levels of hypercholesterolemic subjects and their normocholesterolemic relatives did not differ. No differences among the groups were found for the rest of the fibrinolytic parameters. Moreover, no significant correlation was found between Lp(a) levels and total, HDL or LDL cholesterol or triglyceride levels.

Correlation between apo(a) Levels and Isoforms an Plasmin Activity in Children and Parents

When the levels of all apo(a) isoforms from the 34 children studied were compared with the levels of the corresponding parental apo(a) iso-



Levels of total Lp(a) (mg/dL)	5	52	13	63
Vol. Plasma (μL) electrophoresis	15	5	10	5
Apo(a) isoform	S4 N	S4 S3	S4 N	S4 S3
Levels of apo(a) isoform (mg/dL)	5 0	12 40	13 0	21 42
Plasmin generation (Δ A405-492/min) x10³	11	7.9	9.2	7.9

Fig. 3 Lp(a) levels, apo(a) isoforms and plasmin generation in four family members. Standards of human apo(a) isoforms B, S1, S3, S4 and S5 are included. The same volumen of euglobulin precipitate was used in the plasmin generation assay

Thromb Haemost 1998; 79: 818–23

forms, a statistical significant correlation ($r = 0.801$, $n = 68$, $p < 0.001$) was found. There was also a good correlation between the Lp(a) levels in children and those of his or her "best fit" parent ($r = 0.61$, $n = 34$, $p < 0.01$). However, when total plasma Lp(a) levels in children were compared with mid-parental levels (i.e. the average of the levels in each parent), the correlation was very low ($r = 0.28$, $n = 34$, NS). The "best fit" parent is the one whose level is closer to that of the child's (41, 42). Moreover, a statistical significantly correlation was obtained between the plasmin generation in children and in their "best fit" parents ($r = 0.789$, $n = 34$, $p < 0.001$).

Figure 3 shows the inheritance of the apo(a) isoforms and levels in a family, as well as the total plasma Lp(a) levels and plasmin generation. The results suggest that offspring inherit not only the apo(a) isoform but also the intensity of the band, that is, the level of the apo(a) isoform. In relation to plasmin generation two members with similar level and proportions of apo(a) isoform had similar plasmin generation (7.9 vs. 7.9).

Discussion

Although high Lp(a) levels have been reported to be a major independent risk factor for atherosclerosis, the pathophysiological mechanism has not been completely established (3, 4, 43). Lp(a) has been implicated in the increase in cholesterol content in the injured blood vessel wall, in the stimulation of smooth muscle cells, and in the impairment of the fibrinolytic activity (44, 45). In the present report, we examine the influence of Lp(a) levels and isoforms on fibrinolytic activity in subjects from families with high Lp(a) levels. We have observed a decrease in plasmin generation in individuals with high circulating Lp(a) levels in comparison with their relatives with normal Lp(a) levels. These results agree with those reported by us and by other authors (28-30).

However, other studies did not find any effect of Lp(a) on fibrinolysis (31, 32). It has been suggested that this discrepancy could be due to the fact that the effect of Lp(a) on fibrinolysis may depend not only on Lp(a) and t-PA concentrations but also on the plasminogen concentration and the method used to evaluate the fibrinolytic activity (31). In the present report 20% of subjects with high Lp(a) levels (group 1, Table 1) had no reduced fibrinolytic activity, and this percentage is similar to that representing the subjects with major HMW apo(a) isoform (23%) in the group with high Lp(a) levels (group 1, Table 1). Furthermore, when we evaluated the plasmin activity in subjects with similar total Lp(a) levels, plasmin inhibition depended on the relative concentration of the smaller apo(a) isoform (Fig. 2A). A possible explanation for these results is that the influence of Lp(a) on fibrinolysis could also depend on the relative concentration of LMW apo(a) isoform (34). However, the possibility that other parameters influence the plasmin generation can not be ruled out.

As expected, a significant inverse correlation was also observed between Lp(a) levels and the molecular weight of the major apo(a) isoform. Furthermore, in subjects with a single apo(a) isoform, those with smaller size (B, S1, S2) had higher Lp(a) levels and lower plasmin activity than those with a larger apo(a) isoform (Table 2). However, in subjects with two apo(a) isoforms, these differences were less evident.

Increased levels of Lp(a) in hypercholesterolemic patients have been reported by some authors (23, 25, 26). In the present study, we did not find statistically significant differences between the Lp(a) levels of hypercholesterolemic subjects and their normal relatives, according to previous reports (24, 46).

High Lp(a) levels have been reported in children with a family history of atherosclerosis (47, 48). Moreover, small apo(a) isoforms in children were independent predictors of a family history of premature coronary artery disease (49). In the present study we evaluated the incidence of early atherosclerotic vascular disease in the parents of the families studied. Two fathers had had coronary artery bypass surgery because of early myocardial infarction, and one mother had peripheral vascular disease (femoral bypass). All belonged to the group with Lp(a) levels ≥30 mg/dl and plasmin generation <8.2 [$(\Delta_{A405\text{-}492}/\text{min}) \times 10^3$], and the two fathers also had hypercholesterolemia and a small apo(a) isoform. Our data indicate that 15% of the parents with Lp(a) levels ≥30 mg/dl and reduced plasmin activity showed vascular disease, while none of parents in the group with normal levels of Lp(a) and plasmin generation ≥8.20 [$(\Delta A_{405\text{-}492}/\text{min}) \times 10^3$] had this disease.

In relation to the Lp(a) levels, apo(a) isoforms and plasmin generation and in children and parents, Welkin et al. (41, 42) have reported a close correlation between the infant's values and both the mid-parent levels and "best fit" parent concentrations. In our families a significant correlation was observed between Lp(a) levels in children and those of their "best fit" parent. The highest correlation ($r = 0.801$) was found between the levels of apo(a) isoform in children and the corresponding parental apo(a) isoform levels. A good correlation was also obtained between the plasmin generation in children and in their "best fit" parents. We found that not only the isoform and its concentration but also plasmin inhibition are family related traits. Furthermore, data from Fig. 3 suggest that children inherit both the apo(a) isoform and the level of the apo(a) isoform.

In conclusion, plasmin generation is reduced in individuals with high circulating levels of Lp(a). The antifibrinolytic effect of Lp(a) in subjects with two isoforms of apo(a) may depend not only on the total level of Lp(a) but also on the relative concentration of the smaller apo(a) isoform.

Acknowledgements

This research was supported in part by grants from the Fond de Investigaciones Sanitarias (FIS 96/1256 and 96/1129) and Caja de Ahorros del Mediterraneo (CAM), Spain. The authors thank Ms. Antonia Jarque, Ms. Araceli Serralbo and Ms. Pilar Escamilla for their technical assistance.

References

1. Berg K. A new serum type in man: the Lp system. Acta Pathol Microbiol Scand 1963; 59: 369-82.
2. Utermann G, Weber W. Protein composition of Lp(a) lipoprotein from human plasma. FEBS Lett 1983; 154: 357-61.
3. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. Circulation 1986; 74: 758-65.
4. Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: a prospective case control study in a general population sample of middle aged men. Br Med J 1990; 301: 1248-51.
5. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang W, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, Lawn RM. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. Nature 1987; 330: 132-7.
6. Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). Nature 1989; 339: 301-3.
7. Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL. Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. Nature 1989; 339: 303-5.
8. Harpel PC, Gordon BR, Parker TS. Plasmin catalyzes binding of lipoprotein(a) to immobilized fibrinogen an fibrin. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 3847-51.

9. Edelberg JM, Gonzalez-Gronow M, Pizzo SV. Lipoprotein(a) inhibits streptokinase-mediated activation of human plasminogen. Biochemistry 1989; 28: 2370-4.
10. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein(a) fibrin binding, and plasminogen activation. Arteriosclerosis 1990; 10: 240-5.
11. Miles LA, Plow EF. Lp(a): an interloper into the fibrinolytic system? Thromb Haemost 1990; 63: 331-5.
12. Rouy D, Grailhe P, Nigon F, Chapman J, Angles-Cano E. Lipoprotein (a) impairs the generation of plasmin by fibrin-bound t-PA: In vitro studies in a plasma milieu. Arterioscler Thromb 1991; 11: 629-38.
13. Rouy D, Koschinsky ML, Fleury V, Chapman J, Angles-Cano E. Apolipoprotein (a) and plasminogen interaction with fibrin: A study with recombinant apolipoprotein (a) and isolated plasminogen fragments. Biochemistry 1992; 31: 6333-9.
14. Edelberg JM, Pizzo SV. Lipoprotein(a): the link between impaired fibrinolysis and atherosclerosis. Fibrinolysis 1991; 5: 135-43.
15. Hervio LH, Durlach V, Girard-Globa A, Anglés-Cano E. Multiple binding with identical linkage: A mechanism that explain the effect of lipoprotein(a) on fibrinolysis. Biochemistry 1995; 34: 13353-8.
16. Utermann G, Kraft HG, Menzel HJ, Hopferwieser T, Seitz C. Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. I. Relation of Lp(a) glycoprotein phenotypes to Lp(a) lipoprotein concentrations in plasma. Hum Genet 1988; 78: 41-6.
17. Utermann G, Duba C, Menzel HJ. Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. II. Inheritance of Lp(a) glycoprotein phenotypes. Hum Genet 1988; 78: 47-50.
18. Kamboh MI, Ferrel RE, Kottke BA. Expressed hypervariable polymorphism of apolipoprotein(a). Am J Hum Genet 1991; 49: 1063-74.
19. Gavish D, Azrolan N, Breslow JL. Plasma Lp(a) concentration is inversely correlated with the ratio of kringle IV/kringle V encoding domains in the apo(a) gene. J Clin Invest 1989; 84: 2021-7.
20. Mooser V, Mancini FP, Bopp S, Pethö-Schramm A, Guerra R, Boerwinkle E, Müller H, Hobbs H. Sequence polymorphisms in the apo(a) gene associated with specific levels of Lp(a) in plasma. Hum Mol Genet. 1995; 4: 173-81.
21. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C. Lp(a) glycoprotein phenotypes: inheritance and relation to Lp(a) lipoprotein concentration in plasma. J Clin Invest 1987; 80: 458-65.
22. Sandholzer Ch, Boerwinkle E, Saha N, Tong MC, Utermann G. Apolipoprotein(a) phenotypes, Lp(a) concentration and plasma lipid levels in relation to coronary hearth disease in a Chinese population: evidence for the role of the apo(a) gene in coronary heart disease. J Clin Invest 1992; 89: 1040-6.
23. Bowden JF, Pritchard PH, Hill JS, Frohlich JJ. Lp(a) concentration and apo(a) isoform size. Relation to the presence of coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb 1994; 14: 1561-8.
24. Carmena R, Lussier-Cacan S, Roy M, Minnich A, Lingenhel A, Kronenberg F, Davignon J. Lp(a) levels and atherosclerotic vascular disease in a sample of patients with familial hypercholesterolemia sharing the same gene defect. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 129-36.
25. Utermann G, Hoppichler F, Dieplinger H, Seed M, Thompson G, Boerwinkle E. Defects in the low density lipoprotein receptor gene effect lipoprotein(a) levels: multiplicative interaction of two gene loci associated with premature atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 4171-4.
26. Mbewu AD, Bhatnagar D, Durrington PN, Hunt L, Ishola M, Arrol S, Mackness M, Locklwy P, Miller JP. Serum lipoprotein(a) in patients heterozygous for familial hypercholesterolemia, their relatives, and unrelated control populations. Arterioscler Thromb 1991; 11: 940-6.
27. Ritter MM, Geiss HC, Richter WO, Schwandt P. Lipoprotein(a) concentrations and phenotypes in controls and patients with hypercholesterolemia or hypertriglyceridemia. Metabolism 1994; 43: 572-8.
28. Aznar J, Estellés A, Bretó M, España F, Alós T. Euglobulin clot lysis induced by tissue-type plasminogen activator is reduced in subjects with increased levels of lipoprotein(a). Thromb Res 1992; 66: 569-82.
29. Aznar J, Estellés A, Bretó M, España F. Euglobulin clot lysis induced by tissue-type plasminogen activator in subjects with increased levels and different isoforms of lipoprotein(a). Thromb Res 1993; 72: 459-65.
30. Szczeklik A, Radwan J, Kubicka A, Libura M, Sacha T, Swadzba J, Undas A, Szczeklik J, Jodlowski J. Plasma fibrinolytic activity in healthy subjects with high and low lipoprotein(a) concentrations. Thromb Res 1992; 66: 391-5.
31. Terres W, Krewitt M, Hamm CW. Effects of lipoprotein(a) on in vitro lysis of whole blood thrombi from healthy volunteers. Thromb Res 1993; 69: 479-87.
32. Stegnar M, Ambrozic J, Berger B, Keber I. In vitro plasma and euglobulin clot lysis in subjects with elevated lipoprotein(a). Fibrinolysis 1995; 9: 304-8.
33. Hervio L, Chapman M, Thillet J, Loyau S, Anglés-Cano E. Does apolipoprotein(a) heterogeneity influence lipoprotein(a) effects on fibrinolysis? Blood 1993; 82: 392-7.
34. Hervio L, Girard-Globa A, Durlach V, Anglés-Cano E. The antifibrinolytic effect of lipoprotein(a) in heterozygous subjects is modulated by the relative concentration of each of the apolipoprotein(a) isoforms and their affinity for fibrin. Eur J Clin Invest 1996; 26: 411-7.
35. Palabrica TM, Liu AC, Aronovitz MJ, Furie B, Lawn RM, Furie BC. Antifibrinolytic activity of apolipoprotein(a) in vivo: Human apolipoprotein(a) transgenic mice are resistant to tissue plasminogen activator-mediated thrombolysis. Nature Med 1995; 1: 256-9.
36. Cortner JA, Coates PM, Vallagher PR. Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood. J Pediat 1990; 116: 514-9.
37. National cholesterol education program. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. Pediatrics 1992; 89: 525-84.
38. Stroop DM, Glueck CJ, MsCray C, Speirs J, Schumacher HR. Measurement of lipoprotein (a): comparison of Macra™ and Imubind® methods. Ann Clin Lab Sci 1996; 26: 329-39.
39. Estellés A, Gilabert J, Aznar J, Loskutoff DJ, Schleef R. Changes in the plasma levels of type 1 and type 2 plasminogen activator inhibitors in normal pregnancy and in patients with severe preeclampsia. Blood 1989; 74: 1332-8.
40. Friberger P, Knoss M, Gustavsson S, Aurell L, Claeson G. Methods for determination of plasmin, antiplasmin and plasminogen by means of substrate S-2251. Haemostasis 1978; 7: 138-45.
41. Wang XL, Wilcken DEL, Dudman NPB. Early expression of the apolipoprotein(a) gene: relationships between infants' and their parents' serum apolipoprotein(a) levels. Pediatrics 1992; 89: 401-6.
42. Wilcken DEL, Wang XL, Dudman NPB. The relationship between infant and parent levels. Chem Phys Lipids 1994; 67/68: 299-304.
43. Schreiner PJ, Heiss G, Tyroler HA, Morrisett JD, Davis CE, Smith R. Race and gender differences in the association of Lp(a) with carotid artery wall thickness. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 471-8.
44. Harpel PC, Hermann A, Zhang X, Ostfeld I, Borth W. Lipoprotein(a), plasmin modulation and atherogenesis. Thrombos Haemost 1995; 74: 382-6.
45. Hajjar KA, Nachman RL. The role of lipoprotein(a) in atherogenesis and thrombosis. Ann Rev Med 1996; 47: 423-42.
46. Ghiselli G, Gaddi A, Barozzi G, Ciarrocchi A, Descovich G. Plasma lipoprotein(a) concentration in familial hypercholesterolemic patients without coronary artery disease. Metabolism 1992; 41: 833-8.
47. Marquez A, Mendoza S, Carrasco H, Hamer T, Glueck ChJ. High lipoprotein(a) in children from kindreds with parental premature myocardial infarction. Pediat Res 1993; 34: 670-4.
48. Bailleul S, Couderc R, Rossignol C, Fermanian J, Boutouchent F, Farnier M-A, Etienne J. Lipoprotein(a) in childhood: Relation with other atherosclerosis risk factors and family history of atherosclerosis. Clin Chem 1995; 41: 241-5.
49. Islam S, Gutin B, Clayton S, Treiber F, Kamboh MI. Association of apolipoprotein(a) phenotypes in children with family history of premature coronary artery disease. Arterioscler Thromb 1994; 14: 1609-16.

Received July 3, 1997 Accepted after resubmission November 14, 1997

3.4.5. RESULTADOS LIPOPROTEÍNA (a)

En la población general la concentración de Lp(a) (mediana) es de 7 mg/dl. Los niños afectos de hipercolesterolemia y de obesidad tienen concentraciones de Lp (a) superiores a los de la población sana.

Los niños afectos de las patologías estudiadas (obesidad e hipercolesterolemia familiar) tienen mayor frecuencia de Lp (a) > 30 mg/dl.

El tratamiento dietético que se utiliza para el control de la hipercolesterolemia y de la obesidad no modifica las concentraciones de Lp(a).

Existe una estrecha relación en las concentraciones de Lp(a), tanto las normales como las patológicas, entre los niños y sus padres. Esta relación es más fuerte con la apoproteína (a).

La fracción hidrosoluble de la Lp (a), apoproteína (a) (apo (a)) tiene 34 isoformas de diferente peso molecular. Existe una correlación inversa entre las concentraciones de Lp (a) y el peso molecular de la isoforma mayoritaria. La correlación entre las concentraciones de Lp (a) en el niño y su "best fit" fue significativa pero menor que la obtenida con las concentraciones de apo (a) ("best fit": aquel padre o madre cuyos niveles de Lp(a) o de apo (a) mas se parecen al hijo).

Los sujetos con concentraciones de Lp (a) > 30 mg/dl tienen reducidos significativamente varios parámetros fibrinolíticos, como la generación de plasmina y el activador del plasminógeno unido a la bibrina.

Los sujetos con altas concentraciones de Lp (a) y con isoformas mayoritarias de apo (a) inferiores a580 KD son los que tienen menor actividad fibrinolítica. Todo ello les confiere un potencial riesgo de trombosis.

3.5. ESTUDIOS SOBRE ANTIOXIDANTES

3.5.1. ENSAYO ALEATORIZADO CIEGO-SENCILLO SOBRE LOS EFECTOS DE LA VITAMINA C Y E EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

- An Pediatr (Barc) 2006; 65: 101-107

Estudio multicéntrico de 40 pacientes afectos de hipercolesterolemia familiar divididos en 2 grupos: 21 pacientes con suplemento de vitaminas antioxidantes, y 19 pacientes sin dicho suplemento.

ORIGINALES

Ensayo aleatorizado ciego-sencillo sobre los efectos de las vitaminas C y E en la hipercolesterolemia familiar

L. Aldámiz-Echevarría[a], J. Dalmau[b], J.A. Prieto[a], F. Andrade[a], P. Sanjurjo[a], J. Elorz[a] y J. Rodríguez-Soriano[a]

[a]División de Metabolismo. Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces y Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco. Baracaldo.
[b]División de Nutrición y Metabolismo. Hospital Infantil La Fe. Valencia. España.

Introducción

El objetivo de este trabajo ha sido evaluar el efecto de la administración de las vitaminas antioxidantes C y E sobre la dislipemia, la composición de los ácidos grasos en plasma y los marcadores bioquímicos de inflamación en niños afectados de hipercolesterolemia familiar (HF) heterozigótica.

Pacientes

Cuarenta niños de ambos sexos afectados de HF heterozigótica, de edades comprendidas entre 2 y 18 años, y con valores de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) en plasma superiores a 160 mg/dl.

Métodos

Estudio aleatorizado longitudinal abierto de un año de duración. Todos los niños siguieron una intervención dietaria de acuerdo con las guías National Cholesterol Education Program (NCEP-1) y fueron aleatorizados en 2 grupos. El primer grupo (n = 21), recibió una terapia con vitamina C (500 mg dos veces al día) y vitamina E (400 U/día). Un segundo grupo (n = 19) no recibió terapia alguna con vitaminas.

Resultados

Los pacientes que recibieron vitaminas antioxidantes presentaron un aumento significativo en los niveles de ácido linoleico (18:2 ω-6) en plasma y un descenso significativo en el índice de deficiencia de ácidos grasos esenciales (Mead/araquidónico: 20:3 ω-9/20:4 ω-6). No se observaron diferencias significativas en el perfil lipídico en plasma, moléculas de adhesión o proteína C reactiva.

Conclusiones

La terapia con vitaminas antioxidantes en niños con HF heterozigótica muestra modificaciones del perfil de ácidos grasos que son independientes del grado de dislipemia y podría representar un indicador de disminución de riesgo cardiovascular.

Palabras clave:

Hipercolesterolemia familiar. Ácido linoleico. Vitamina C. Vitamina E. Niños.

A RANDOMIZED SINGLE-BLIND TRIAL OF THE EFFECTS OF VITAMINS C AND E IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Introduction

The aim of this study was to evaluate the effect of antioxidant vitamin C and E administration on dyslipidemia, plasma fatty acid composition, and biochemical inflammatory markers in children with heterozygous familial hypercholesterolemia (FH).

Patients

Forty girls and boys with heterozygous FH, aged between 2 and 18 years, and with plasma low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol levels higher than 160 mg/dl were studied.

Methods

We performed an open longitudinal randomized trial over a 1-year period. All children followed a dietary intervention according to the National Cholesterol Education Program (NCEP)-1 guidelines and were randomized into two groups. One group (n = 21) received therapy with vitamin C (500 mg twice a day) and vitamin E (400 IU per day). A second group (n = 19) did not receive vitamin therapy.

Correspondencia: Dr. L. Aldámiz-Echevarría.
Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces.
Pl. de Cruces, s/n. 48903 Baracaldo. España.
Correo electrónico: kaldamiz@hcru.osakidetza.net

Recibido en abril de 2006.
Aceptado para su publicación en mayo de 2006.

Results

In patients receiving antioxidant vitamins, plasma linoleic acid levels (18:2 ω-6) significantly increased and the essential fatty acid deficiency ratio significantly decreased (Mead/arachidonic acid: 20:4 ω-6/20:3 ω-9). No significant differences were observed in plasma lipid profile, adhesion molecules, or reactive C protein.

Conclusions

Antioxidant vitamin therapy in children with heterozygous FH modifies the plasma fatty acid profile. These modifications are independent of the degree of dyslipidemia and may represent an indicator of reduced cardiovascular risk.

Key words:

Familial hypercholesterolemia. Linoleic acid. Vitamin C. Vitamin E. Children.

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia durante la niñez es el principal factor para el desarrollo de arteriosclerosis en la edad adulta. La hipercolesterolemia familiar (HF) es una alteración hereditaria autosómica dominante de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL), caracteriza por concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol LDL (c-LDL) y colesterol total. La clínica de la HF heterozigótica también incluye alteraciones en la distribución de la grasa corporal, niveles bajos en plasma de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), respuesta alterada a los triglicéridos, trastornos de coagulación y un riesgo significativamente superior de desarrollar complicaciones cardiovasculares tempranas[1]. Uno de los primeros signos de arteriosclerosis es la presencia de disfunción endotelial, que da lugar a una disminución de la distensibilidad vascular[2]. Este empeoramiento de la capacidad de dilatación vascular con el flujo sanguíneo es más pronunciada en niños afectados de HF cuyos padres tienen una historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura[3]. La presencia de marcadores bioquímicos de inflamación (citocinas, moléculas de adhesión, proteína C reactiva [CRP], inhibidores del óxido nítrico [NO], etc.) tienen valor predictivo sobre el riesgo cardiovascular[4].

Existe el consenso de que la intervención terapéutica en niños afectados de HF debe ser empezada a una edad temprana. Las guías del American National Cholesterol Education Program sugieren una dieta apropiada, y que el comienzo de la terapia con fármacos debe ser valorado a partir de los 10 años de edad si los valores de c-LDL ≥ 190 mg/dl, o ≥ 158 mg/dl en presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, como historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura. Las estatinas son los fármacos más eficientes, y su acción beneficiosa se produce tanto por su capacidad para disminuir las concentraciones de colesterol, como por sus efectos antioxidantes[5,6]. Recientemente, se ha puesto de manifiesto el potencial valor terapéutico de las vitaminas antioxidantes para la protección contra la aterosclerosis[7,8].

El objetivo del presente trabajo es la evaluación del efecto de la administración de las vitaminas C y E sobre la dislipemia, composición de los ácidos grasos y los marcadores bioquímicos de inflamación en niños afectados de hipercolesterolemia familiar heterozigótica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

El estudio se realizó en el Hospital de Cruces de Bilbao y La Fe de Valencia. Participaron en el estudio 40 niños de ambos sexos afectados de hipercolesterolemia familiar, que se caracterizaba por tener valores de c-LDL > 130 mg/dl, y uno de los padres diagnosticado con la enfermedad. El criterio de inclusión comprendía solamente a niños entre 2 y 18 años de edad con valores de c-LDL > 160 mg/dl, peso corporal situado entre los percentiles 10-95, ausencia de síntomas clínicos previos a la terapia, y uno de los padres obligatoriamente afectado por la enfermedad. El criterio de exclusión era el diagnóstico de HF homozigótica o la incapacidad de asegurar el seguimiento clínico.

Este estudio fue revisado y aprobado por el comité ético del Hospital, y además se obtuvo consentimiento informado de los niños o los tutores. Los procedimientos seguidos estaban de acuerdo con las normas éticas del comité de investigación y de la declaración de Helsinki de 1975, con la revisión de octubre de 2000.

Protocolo del estudio

Se realizó un ensayo aleatorizado longitudinal. La duración del estudio fue de un año. Todos los niños incluidos en el ensayo siguieron una intervención dietética de acuerdo con las guías National Cholesterol Education Program (NCEP-1) durante un período mínimo de 6 meses. Después de este período, y manteniendo el mismo tipo de dieta, se aleatorizó a los pacientes en 2 grupos. El primer grupo (7 niños y 14 niñas), denominado V, con una mediana de edad de 10 años (rango: 5-16 años), recibió terapia con vitaminas (vitamina C, 500 mg dos veces al día y vitamina E, 400 U/día). Un segundo grupo (8 niños y 11 niñas), denominado C, con una mediana de edad de 10 años (rango: 5-12 años), no recibió ninguna terapia con vitaminas.

Métodos

Las determinaciones bioquímicas se realizaron en sangre extraída por la mañana en ayunas. Las muestras de sangre se enfriaron en un baño de hielo y se centrifugaron inmediatamente a 1.000 g durante 5 min a 4 °C. El plasma se almacenó en alícuotas a –30 °C hasta la realización de los análisis, normalmente al cabo de pocos días.

El colesterol total y los triglicéridos se determinaron por métodos colorímetros enzimáticos. El colesterol de las li-

poproteínas de alta densidad (c-HDL) se midió en el sobrenadante tras la precipitación de las lipoproteínas apo B (quilomicrones), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y LDL con ácido fosfotungsténico e iones de magnesio. Las lipoproteínas A1 y B se determinaron mediante inmunoturbidimetría, y los valores de c-LDL se calcularon aplicando la fórmula de Friedelwald.

Por otra parte, la glucosa y la insulina se midieron utilizando técnicas normalizadas de laboratorio. El índice HOMA de resistencia a la insulina se calculó mediante la fórmula siguiente: glucemia (mg/dl)/18 × insulinemia (μU/ml)/22,5. Este índice posee una buena correlación con el método utilizado normalmente para la medida de resistencia a la insulina, mediante la técnica de clamp euglucémico-hiperinsulinémico.

La actividad del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) en plasma se determinó mediante un ensayo cromogénico (PAI-Chromogen - Diagnostica Stago®). El valor de referencia para los niños españoles es de 8 ± 8 (mediana 5) U/ml. En nuestro laboratorio, el percentil 97 en niños normales se estableció en 20 U/ml. La CRP se determinó mediante nefelometría realzada con látex (NA latex CRO, Behring). Más del 90% de los niños normales poseían valores por debajo del límite de detección de 2,1 mg/l.

La vitamina E, α-tocoferol, se separó del plasma desproteinizado mediante extracción con hexano, utilizando acetato de tocoferol como patrón interno (Sigma). La técnica de análisis empleada fue la cromatografía en fase líquida de alta resolución (Agilent Technologies 1100 Series, CA, USA) con detección fotométrica (294 nm) utilizando metanol a un flujo de 1,1 ml/min como fase móvil y una columna C18 Nucleosil 15 × 0,4 cm y 5 μm de diámetro de partícula (Teknokroma).

La concentración en suero de molécula de adhesión vascular tipo 1 (VCAM-1) soluble (sCD 106) se determinó mediante un método de análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) utilizando anticuerpos monoclonales.

Los ácidos grasos plasmáticos, una vez extraídos del plasma con tolueno-metanol (4:1, v:v), se transmetilaron según Lepage y Roy[9], usando ácido tridecanoico como patrón interno. Los ésteres metílicos de los ácidos grasos se separaron y cuantificaron utilizando un cromatógrafo de gases Hewlett Packard GC 5890 con detector de ionización de llama. La columna capilar utilizada fue SP 2330 (30 m × 0,25 mm, 0,20 mm) (Supelco Company, Bellefonte, PA, USA). La temperatura inicial del horno fue 80 °C, se mantuvo durante 1 min. Después se aumentó hasta 140 °C a una velocidad de 50 °C/min, y posteriormente hasta 190 °C a 5 °C/min, manteniéndose durante 5 min a esa temperatura. Finalmente se aumentó hasta 215 °C a la misma velocidad y se mantuvo isotérmicamente durante 15 min. La temperatura del inyector y el detector fue 250 °C. El gas portador fue helio a una presión de 0,5 bares. La identificación de los ácidos grasos se realizó por comparación con patrones comerciales (Nu Chek, Elysian, MN, USA) y la cuantificación se llevó a cabo mediante integración electrónica.

Los resultados de los ácidos grasos se expresaron como porcentaje en peso. Se agruparon en saturados (AGS) (14:0, 16:0, 17:0, 18:0, 22:0 y 24:0), monoinsaturados (AGMI) (14:1 ω-9, 16:1 ω-7, 18:1 ω-9 y 24:1 ω-9), poliinsaturados ω-6 (AGPI ω-6) (18:2 ω-6, 18:3 ω-6, 20:3 ω-6, 20:4 ω-6, 22:4 ω-6 y 22:5 ω-6), poliinsaturados de larga cadena ω-6 (LCP ω-6) (20:3 ω-6, 20:4 ω-6, 22:4 ω-6 y 22:5 ω-6), AGPI ω-3 (18:3 ω-3, 20:5 ω-3, 22:5 ω-3 y 22:6 ω-3) y LCP ω-3 (20:5 ω-3, 22:5 ω-3 y 22:6 ω-3). El cociente producto/precursor se utilizó para calcular la actividad de las enzimas involucradas en el metabolismo de los ácidos grasos: Δ6-desaturasa (18:3 ω-6/18:2 ω-6), y Δ5-desaturasa (20:4 ω-6/20:3 ω-6). Se determinó el índice de deficiencia en ácidos grasos esenciales mediante el cociente 20:3 ω-9 (ácido Mead)/20:4 ω-6 (ácido araquidónico).

Análisis estadístico

La asignación aleatoria del tratamiento se realizó con el programa C4-SDP. El análisis estadístico fue llevado a cabo utilizando el programa estadístico SPSS Versión 9.0.1. Los resultados fueron expresados como medias ± desviación estándar (DE). La significación estadística se estableció utilizando el test de la t de Student. Se evaluó la distribución de normalidad y homogeneidad de las varianzas entre los grupos para todas las variables (test de Levene y Shaphiro-Wilk). Si la distribución no era normal, se realizó una transformación logarítmica, siendo con posterioridad los resultados retransformados, expresándose como medias geométricas. Un modelo general lineal univariante fue utilizado para controlar las diferencias de los niveles basales, que a pesar de la aleatorización, existía en algunas variables entre los grupos que habían tomado vitaminas o placebo. Las diferencias se consideraron significativas si el valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Parámetros bioquímicos plasmáticos

En la tabla 1 se muestran los valores plasmáticos iniciales y finales para el perfil lipídico, VCAM, CRP, insulina, índice HOMA, PAI-1 y vitamina E. Al comienzo del estudio, la única diferencia entre grupos era la concentración de apolipoproteína B, que era significativamente superior en el grupo V (150,6 ± 28,1 mg/dl) que en el grupo C (132,6 ± 22,8 mg/dl; $p < 0,05$). Al final del estudio, los pacientes del grupo V mostraron un descenso significativo en la concentración de apolipoproteína B (150,6 ± 28,1 frente a 138,5 ± 24,4; $p < 0,05$). Además, el grado de cambio fue diferente en el grupo V (–10,73 ± 16,62 mg/dl) que en el grupo C (3,10 ± 15,77 mg/dl; $p < 0,012$).

TABLA 1. **Parámetros bioquímicos plasmáticos**

Parámetro	Grupo	Valores iniciales (media ± DE)	Valores finales (media ± DE)
Colesterol total (mg/dl)	V	276,6 ± 35,8	272,8 ± 39,1
	C	266,5 ± 38,1	265,3 ± 46,1
c-LDL (mg/dl)	V	201,9 ± 33,3	200,4 ± 39,3
	C	196,2 ± 37,9	198,6 ± 39,2
c-HDL (mg/dl)	V	59,4 ± 14,6	55,6 ± 15,7
	C	58,0 ± 8,9	51,4 ± 12,6
Triglicéridos (mg/dl)	V	68,5 ± 21,6	80,4 ± 39,7
	C	58,7 ± 17,7	73,3 ± 19,4
Apolipoproteína A (mg/dl)	V	142,9 ± 38,3	145,3 ± 24,8
	C	140,7 ± 20,3	138,2 ± 26,0
Apolipoproteína B (mg/dl)	V	150,6 ± 28,1**	138,5 ± 24,4**
	C	132,6 ± 22,8*	135,7 ± 15,9
VCAM (ng/ml)	V	879,3 ± 408,4	787,4 ± 335,3
	C	945,3 ± 456,1	837,3 ± 282,7
CRP (mg/dl)	V	0,14 ± 0,18	0,23 ± 0,07
	C	0,11 ± 0,17	0,29 ± 0,12
Insulina (μU/ml)	V	20,0 ± 9,1	17,3 ± 5,1
	C	19,5 ± 5,5	20,0 ± 6,7
PAI-1 (U/ml)	V	15,8 ± 3,1	15,3 ± 3,8
	C	16,7 ± 4,5	17,8 ± 5,5
Vitamina E (μg/ml)	V	37,1 ± 10,8	43,6 ± 13,6*
	C	35,4 ± 6,3	31,3 ± 10,2*

*Comparación entre los grupos V y C (p < 0,05).
**Comparación entre los valores inicial y final (p < 0,01).
DE: desviación estándar; V: grupo que recibe terapia con vitaminas C y E; C: grupo que no recibe terapia con vitaminas; c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; VCAM: molécula de adhesión vascular; CRP: proteína C reactiva; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1.

TABLA 2. **Composición de ácidos grasos en plasma**

Ácido graso	Grupo	Valores iniciales		Valores finales	
		Media	DE	Media	DE
14:0	V	0,56	0,26	0,63	0,33
	C	0,56	0,18	0,67	0,21
15:0	V	0,14	0,03	0,15	0,04
	C	0,14	0,04	0,14	0,04
16:0	V	18,73	1,31	19,27	1,14
	C	18,91	0,91	19,57	1,17
16:1 ω-7	V	1,14	0,58	1,12	0,41
	C	1,05	0,36	1,31	0,45
18:0	V	7,37	0,63	7,09	0,55
	C	7,32	0,52	6,97	0,65
18:1 ω-9t	V	0,26	0,37	0,36	0,19
	C	0,29	0,35	0,48	0,27
18:1 ω-9	V	18,22	2,59	17,44	2,68
	C	18,13	2,53	18,16	2,02
18:1 ω-7	V	1,33	0,17	1,36	0,33
	C	1,35	0,17	1,33	0,39
18:2 ω-6	V	33,33	4,10	34,42*	3,48
	C	33,11	4,29	32,15*	3,27
18:3 ω-6	V	0,35	0,11	0,38	0,12
	C	0,41	0,17	0,47	0,23
18:3 ω-3	V	0,27	0,06	0,33	0,10
	C	0,31	0,12	0,28	0,07
20:3 ω-9	V	0,08	0,03	0,10**	0,02
	C	0,09	0,04	0,14**	0,05
20:3 ω-6	V	1,58	0,34	1,56	0,32
	C	1,71	0,29	1,78	0,39
20:4 ω-6	V	7,28	1,41	7,16	1,51
	C	7,18	1,24	7,17	1,22
20:5 ω-3	V	0,64	0,89	0,55	0,44
	C	0,76	0,72	0,57	0,29
22:5 ω-3	V	0,38	0,13	0,35	0,08
	C	0,38	0,15	0,39	0,09
22:6 ω-3	V	2,34	0,81	2,22	0,84
	C	2,56	0,95	2,45	0,83
20:3 ω-9/	V	0,012	0,004	0,014 **	0,003
20:4 ω-6	C	0,013	0,004	0,019 **	0,006

*Comparación entre los grupos V y C (p < 0,05).
**Comparación entre los valores inicial y final (p < 0,01).
DE: desviación estándar; V: grupo que recibe terapia con vitaminas C y E; C: grupo que no recibe terapia con vitaminas.

Composición de los ácidos grasos plasmáticos

En la tabla 2 se muestra el perfil de ácidos grasos inicial y final. Al comienzo del estudio, no se observan diferencias significativas entre los valores de los grupos V y C. Los valores finales mostraron un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas de ácido linoleico (18:2 ω-6) en el grupo V (33,3 ± 4,10 frente a 34,42 ± 3,48%; p < 0,05). Además, el grado de cambio fue diferente en el grupo V (1,42 ± 2,52) que en el grupo C (–0,91 ± 3,85; p < 0,04).

Los valores de ácido Mead (20:3 ω-9) fueron significativamente inferiores al final del estudio en el grupo V (0,10 ± 0,02%) que en el grupo C (0,14 ± 0,05%; p < 0,01). Este cambio inducía un descenso significativo en el índice de deficiencia de ácidos grasos esenciales (ácido Mead, 20:3 ω-9/ácido araquidónico, 20:4 ω-6) en el grupo que recibía vitaminas.

Modelo general lineal

Utilizando un modelo general lineal (tabla 3), se demostró que las variaciones entre los valores iniciales y finales del ácido linoleico (18:2 ω-6), ácido Mead (20:3 ω-9) y el cociente ácido Mead/ácido araquidónico (20:3 ω-9/20:4 ω-6) que se observaron en el grupo V son debidas solamente a la administración de vitaminas (dando un valor de 1 para los sujetos V y 0 para los pacientes C). La terapia con vitaminas explica el 29, 11 y 15% de la variación observada, respectivamente. El cambio entre los valores iniciales de apolipoproteína B dependía exclusivamente de los valores iniciales, sin ninguna influencia de las vitaminas antioxidantes.

Discusión

La dieta baja en grasas recomendada a los niños con HF, en consonancia con las guías NCEP-1 (ingesta de grasa saturada, monoinsaturada y poliinsaturada alrededor del 10% de las calorías totales) puede mejorar el perfil li-

pídico plasmático, con un descenso moderado del c-LDL, pero sus efectos en la función endotelial son limitados[10].

Engler et al[11] han comprobado que las vitaminas C y E son capaces de restaurar la función endotelial, sin efectos aparentes en los valores plasmáticos de CRP.

El presente trabajo presenta por primera vez los efectos de la terapia con vitaminas antioxidantes sobre las moléculas de adhesión y la composición de los ácidos grasos en niños con HF. La terapia con vitaminas antioxidantes no influyó significativamente en los lípidos plasmáticos, marcadores de inflamación o moléculas de adhesión, todos ellos factores involucrados en la patogénesis de la arteriosclerosis[12]. En este sentido, nuestros resultados corroboran plenamente los hallazgos de un estudio previo que también mostraba que la suplementación a largo plazo con vitaminas E y C no tiene efectos detectables sobre los marcadores de la inflamación en pacientes sanos[13].

Un hallazgo importante que se menciona era el aumento significativo de los valores plasmáticos de ácido linoleico observados en niños que reciben terapia con vitaminas. La composición de los ácidos grasos plasmáticos refleja la ingesta de grasa de la dieta, siendo así en especial en el caso del ácido linoleico[14]. No se observaron variaciones significativas entre grupos en el tipo de dieta, por lo que se puede concluir que los valores plasmáticos de ácido linoleico, como se demuestra por medio de análisis de regresión univariante, estaban fuertemente influenciados por la terapia con vitaminas. Sin embargo, la administración de vitaminas antioxidantes solamente explicaba el 29 % de la variación observada, y otros factores tanto endógenos como exógenos pueden también tener un papel importante. Un factor de confusión es que la composición de ácidos grasos plasmáticos se presenta como porcentajes de ácidos grasos totales, por lo tanto un cambio en una dirección de un ácido graso específico será reflejado por su correspondiente cambio en otros ácidos grasos[15].

Nuestros datos pueden tener consecuencias clínicas favorables, ya que se conoce que un incremento en el contenido plasmático de ácido linoleico está asociado a un riesgo menor de padecer un infarto de miocardio, cáncer o diabetes tipo 2[16,17]. Los pacientes de mediana edad con proporciones de ácido linoleico plasmático, ácidos grasos ω-6, y especialmente AGPI en el tercil superior de la normalidad tienen hasta tres veces menos riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular que los que tienen valores en el tercil inferior[18].

La insulinemia y glucemia en ayunas, índice de masa corporal (IMC) y la toma de alcohol y tabaco también se asocian con el perfil plasmático de ácidos grasos, y esta asociación es, al menos en parte, independiente de la ingesta dietaria de ácidos grasos[19]. Tal y como se muestra en el presente estudio, los posibles efectos beneficiosos de las vitaminas antioxidantes parecen ser independientes de una mejora en la resistencia a la insulina, como se deduce del IMC, la insulinemia en ayunas y el índice HOMA.

TABLA 3. **Modelo de regresión lineal**

	F	Eta²	p
Variable dependiente: valores finales de ácido linoleico (18:2 ω-6)			
Terapia con vitaminas	7,396	0,198	0,011
Variable dependiente: valores finales de ácido Mead (20:3 ω-9)			
Terapia con vitaminas	3,602	0,107	0,05
Variable dependiente: valores finales del cociente ácido Mead/ácido araquidónico (20:3 ω-9/20:4 ω-6)			
Terapia con vitaminas	5,509	0,155	0,026

El efecto limitado de la vitamina E y otros antioxidantes orales para reducir una aterosclerosis ya establecida en humanos, de ningún modo invalidan el papel del estrés oxidativo en la biología vascular. El beneficio terapéutico en la población infantil afectada por HF puede ser muy diferente del obtenido en las personas mayores con la aterosclerosis ya establecida. En este punto, debemos mencionar un trabajo reciente en el que se analizan 9 cohortes, y que indica que las vitaminas antioxidantes, especialmente la vitamina C, tienen, de hecho, un efecto protector beneficioso[20].

Los mecanismos precisos que gobiernan los efectos beneficiosos de las vitaminas antioxidantes no están del todo claros. Los antioxidantes pueden proteger del estrés oxidativo a través de la conservación del NO mediante la eliminación de especies oxigenadas reactivas y la inhibición de la formación de LDL oxidadas[21]. Así mismo, la combinación de vitaminas C y E protege las células endoteliales del efecto citotóxico de LDL oxidado[22]. Aunque la disfunción endotelial, un signo precoz de aterosclerosis, no ha sido medida directamente[23], creemos que los cambios observados en la composición de los ácidos grasos plasmáticos, con el incremento de ácido linoleico y el descenso de ácido Mead y la relación Mead/araquidónico, pueden predecir una posible mejoría. Esto puede ser debido a una menor desviación del ácido araquidónico hacia productos proinflamatorios, como las prostaglandinas, con el resultado de una mayor disponibilidad del NO derivado del endotelio, y una mejoría secundaria en la distensibilidad vascular[24]. La dosis de las vitaminas antioxidantes en el presente estudio fue idéntica a la recomendada por Engler et al[11], por lo tanto es probable que, si se les midiera, nuestros pacientes además presentarían una marcada mejoría en la distensibilidad vascular, un

signo temprano comúnmente aceptado de arteriosclerosis en niños[25].

Aunque la HF es una alteración monogénica, la mortalidad varía enormemente entre los pacientes adultos afectados[26]. Factores de riesgo adicionales de enfermedad cardiovascular genéticos y ambientales pueden determinar la variable expresión de la enfermedad observada, y la identificación de estos factores podría conducir a una intervención más eficaz a una edad temprana. En este sentido, en un estudio de cohorte, se ha demostrado que el tabaco es el factor más relevante para predecir la aparición de daño cardiovascular en pacientes adultos con HF.

La concentración plasmática de c-LDL todavía representa el mayor parámetro biológico que indica que la intervención farmacológica debe comenzar[27], pero todavía no está claro a qué edad debe ser comenzada la terapia con estatinas en niños afectados de HF.

Se ha indicado que los pacientes pueden ser tratados con seguridad a partir de 10 años en adelante[28]. Sin embargo, como los niños prepuberales con HF presentan ya disfunción endotelial a la edad de 5 años, el grosor de la íntima arterial es ya mayor de lo normal desde los 12 años[29], el comienzo de la terapia antes de los 10 años debe ser debatida y considerada. ¿Podría tener el tratamiento temprano con vitaminas antioxidantes un papel en la prevención y progresión cuando se administran en la fase inicial de la aterosclerosis? Según los datos presentados el beneficio parece limitado, probablemente la determinación de marcadores de más sensibilidad como los valores de CD40 pueden ser necesarios para contestar esta cuestión definitivamente.

En resumen, los resultados del ensayo aleatorizado ciego único sobre los efectos de las vitaminas antioxidantes en niños con HF muestran que esta terapia es seguida por un incremento de los valores plasmáticos de ácido linoleico y un descenso en el cociente ácido Mead/araquidónico, modificaciones del perfil de ácidos grasos que son independientes del grado de dislipemia y pueden ser indicadores relevantes de un menor riesgo cardiovascular. Sin embargo, la utilidad de la terapia con vitaminas antioxidantes a largo plazo en estos niños sigue sin estar determinada.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por el Gobierno Vasco (exp 20001101) y el Instituto de Salud Carlos III (Red Redemeth exp FIS C03/054).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hennermann JB, Herwig J, März W, Asskali F, Böhles HJ. Lipid and lipoprotein profiles in children with familial hypercholesterolemia: Effects of therapy. Eur J Pediatr. 1998;157: 912-8.

2. Verma S, Szmitko PE, Anderson TJ. Endothelial function: Ready for prime time? Can J Cardiol 2004;20:1335-9.

3. Slyper AH. Clinical review 168: What vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role for ultrasound in pediatric risk assessment. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3089-95.

4. Böger PM, Bode-Böger S, Szuba A, Tsao P, Chan J, Tangphao O, et al. Asymetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. Circulation. 1998;98:1842-7.

5. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hipercolesterolemia or severe hyperlipidemia: A multicentre randomized, placebo controlled trial. J Pediatr. 2003;143:74-80.

6. Shishehbor MH, Aviles RJ, Brennan ML, Fu X, Goormastic M, Pearce GL, et al. Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy. JAMA. 2003;289:1675-80.

7. Mietus-Snyder M, Malloy M. Endothelial dysfunction occurs in children with two genetic hyperlipidemias: Improvement with antioxidant vitamin therapy. J Pediatr. 1998;133:35-40.

8. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, Van Loon D, Milstien S, Koomans HA, et al. Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia. A randomized placebo-controlled trial. Circulation. 1999;100: 335-8.

9. Lepage G, Roy CC. Direct transesterification of all classes of lipids in one step reaction. J Lip Res. 1986;27:114-21.

10. Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, Van Horn LL, Kwiterovich PO Jr, Simons-Morton DG, et al. Long term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: Seven year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). Pediatrics. 2001; 107:256-64.

11. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Chiu EY, Schloetter MC, Paul SM, et al. Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia: Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) Trial. Circulation. 2003;108:1059-63.

12. Nawawi H, Osman NS, Annuar R, Khalid BA, Yusoff K. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-6 levels reflect endothelial dysfunction in patients with primary hypercholesterolemia treated with atorvastatin. Atherosclerosis. 2003;169:283-91.

13. Bruunsgaard H, Poulsen HE, Pedersen BK, Nyyssonen K, Kaikkonen J, Salonen JT. Long-term combined supplementation with alpha-tocopherol and vitamin C have no detectable anti-inflammatory effects in healthy men. J Nutr. 2003;133: 1170-3.

14. Salo P, Viikari J, Hamalainen M, Lapinleimu H, Routi T, Niinikoski, et al. Fatty acid composition of serum cholesterol esters as a reflector of low-saturated-fat, low-cholesterol diet in young children: The STRIP project. The Special Turku coronary Risk factor Intervention Project. Acta Paediatr. 2000;89: 399-405.

15. Fielding BA, Frayn KN. Lipid metabolism. Curr Opin Lipidol. 2004;15:483-5.

16. Djoussé L, Pankow JS, Eckfeldt HJ, Folsom AR, Hopkins PN, Province MA, et al. Relation between dietary linolenic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. Am J Clin Nutr. 2001;74:612-9.

17. Wang L, Folsom AR, Zheng ZJ, Pankow JS, Eckfeldt JH for the ARIC Study Investigators. Plasma fatty acid composition and incidence of diabetes in middle-aged adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Clin Nutr. 2003;78: 86-92.

18. Laaksonen DE, Nyyssonen K, Niskanen L, Rissanen TH, Salonen JT. Prediction of cardiovascular mortality in middle-aged

men by dietary and serum linoleic and polyunsaturated fatty acids. Arch Intern Med. 2005;165:193-9.

19. Ma J, Folsom AR, Shahar E, Eckfeldt JH, the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Plasma fatty acid composition as an indicator of habitual dietary fat intake in middle-aged adults. Am J Clin Nutr. 1995;62:564-71.

20. Knekt P, Ritz J, Pereira MA, O'Reilly EJ, Augustsson K, Fraser GE, et al. Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: A pooled analysis of 9 cohorts. Am J Clin Nutr. 2004;80: 1508-20.

21. Ling L, Zhao SP, Gao M, Zhou QC, Xia B. Vitamin C preserves endothelial function in patients with coronary heart disease after a high fat meal. Clin Cardiol. 2002;25:219-24.

22. Negre-Salvayre A, Mabile L, Delchambre J, Salvayre R. Alpha-tocopherol, ascorbic acid, and rutin inhibit synergistically the copper-promoted LDL oxidation and the cytotoxicity of oxidized LDL to cultured endothelial cells. Biol Trace Elem Res. 1995;47:81-91.

23. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis? Circulation. 2004; 109 Suppl II:27-33.

24. Gale CR, Ashurst HE, Powers HJ, Martín CN. Antioxidant vitamin status and carotid atherosclerosis in the elderly. Am J Clin Nutr. 2001;74:402-8.

25. Halcox JPJ, Deanfield JE. Endothelial cell function testing: How does the method help us in evaluating vascular status? Acta Paediatr. 2004;Suppl 446:48-54.

26. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Defesche JC, De Meier PH, Smelt AH, Kastelein JJ. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolemia: Family tree mortality study. BMJ. 2001;322:1019-23.

27. Hopkins PN, Stephenson S, Wu LL, Riley WA, Xin Y, Hunt SC. Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2001;87: 547-53.

28. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, Trip MD, Bakker HD, Kastelein JJP. Familial hypercholesterolemia in children. Curr Opin Lipidol. 2004;15:405-11.

29. Wiegman A, De Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. Lancet. 2004;363: 369-70.

3.5.2. RESULTADOS ANTIOXIDANTES

En niños y adolescentes afectos de hipercolesterolemia familiar tratados con dieta, el tratamiento adicional con vitaminas antioxidantes (C más E) induce a un aumento de ácido linoleico en plasma y a un descenso significativo del cociente ácido mead/araquidónico (20:3 w-9/20:4 w6) indicativo de un descenso significativo en el índice de deficiencia de ácidos grasos esenciales.

La modificación de este perfil de ácidos grasos podría representar un indicador de la disminución del riesgo cardiovascular.

No hubo diferencias en las concentraciones de colesterol total y sus fracciones, triglicéridos, apoproteínas, moléculas de adhesión vascular (VCAM), en el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) ni en la Proteína C reactiva ultrasensible (PCR).

DISCUSIÓN

4. DISCUSIÓN

El concepto de FR se instauró tras la aplicación de métodos epidemiológicos para identificar los factores unidos al desarrollo de enfermedades crónicas, especialmente en las enfermedades infecciosas y en las deficiencias nutricionales. Estas enfermedades tienen un único factor etiológico, en oposición a la arteriosclerosis y sus consecuencias clínicas (ECV, ACV y EVP) que tienen varios FR. Tras el estudio Framingham se identificaron varios de éstos, los actualmente llamados FR clásicos, y fueron las compañías de seguros las más interesadas en su identificación. Se demostró que, por ejemplo, la hipertensión de cualquier etiología (enfermedad renal, estenosis de la arteria renal, obesidad, etc) es precursora la ECV. Sin embargo no todos los FR clásicos contribuyen en la misma medida, y en este sentido no es igual la contribución de la hipertensión que el sexo masculino; de ahí la distinción entre FR mayores y menores.

Otro punto importante es que los diferentes FR no tienen por qué tener una implicación clínica inmediata, al revés de lo que ocurre en las enfermedades infecciosas con los virus o las bacterias en las enfermedades infecciosas. Es más, algunos de los FR no siempre están presentes en las ECV. Por ello las investigaciones actuales se han centrado en la búsqueda del máximo número de FR que permitan establecer el riesgo de ECV, ACV y EVP tanto a nivel individual como en grupos de población.

Para los modelos de predicción clínica los FR deben cumplir una serie de criterios:

- deberían predecir en un determinado momento la probabilidad de que se produzca las complicaciones referidas de la arteriosclerosis.
- deberían poderse medir de manera fiable y no cara antes de que se produzcan los eventos clínicos.
- deberían haberse comprobado en estudios epidemiológicos con suficiente número de individuos controlados a lo largo de suficiente tiempo, y ser reproducibles.
- deberían tener alta sensibilidad y especificidad.
- deberían tener una prevalencia suficiente en la población estudiada.
- deberían ser predictivos independientes y no relacionados entre ellos mismos.

Estos criterios no los cumplen la mayoría de FR, tanto los clásicos como los emergentes. Por ejemplo muchos obesos tienen concentraciones bajas de C-HDL, y no todos los obesos o personas con C-HDL bajo van a sufrir ECV, ni todas las personas que han sufrido ECV son obesos y/o tienen concentraciones de C-HDL bajo, lo que indica que hay una interrelación entre dos diferentes FR y que la sensibilidad y especificidad no es del 100%.

Sin embargo, dada la importancia de la arterioesclerosis y sus consecuencias clínicas, la identificación de los diferentes FR puede ayudar a tomar medidas preventivas para toda la población y para los individuos a los que se les detecta. De ahí los numerosos FR nuevos que han sido involucrados en la patogenia de esta enfermedad (tabla 3). De ellos, los mostrados en la tabla 5 y que han sido revisados con profundidad en el presente estudio parecen ser los que cumplen en mayor medida los criterios citados, y de hecho ya se han comprobado en la mayoría de estudios en adultos que han padecido ECV o en poblaciones con alta incidencia de ECV, aunque no en todos los estudios.

En población pediátrica se tienen menos datos. Los estudios presentados en esta tesis sí demuestran que muchos de los FR emergentes comprobados en adultos se pueden encontrar ya en la población infanto-juvenil. En concreto se ha estudiado como FR emergentes la lipoproteína (a), los factores hemorreológicos y hemostáticos (protrombóticos), la homocisteína y los antioxidantes como medida preventiva de la oxidación de las partículas de C-LDL. Así mismo se ha estudiado la proteína C reactiva ultrasensible, aunque en uno sólo de los estudios que se aportan. No se ha estudiado la posible importancia del tamaño de las partículas de LDL por problemas metodológicos.

Los datos obtenidos en los estudios realizados sugieren que si se encuentran alteraciones en los FR emergentes.

En resumen, la mutación TT de la 5,10-Metilenotetrahidrofolato reductasa y probablemente las bajas concentraciones de ácido fólico aumentan la concentración plasmática de homocisteína en la población general. En pacientes afectos de hipercolesterolemia familiar y en menor medida de hipercolesterolemia poligénica, así como en pacientes obesos hay aumento de fibrinógeno y de otros parámetros hemorreológicos, aunque su intensidad no es suficiente para aumentar la viscosidad sanguínea. Los pacientes obesos tienen alteraciones en los factores hemostáticos (PAI-1, tiempo de lisis de englobulinas, fibrinógeno) que les confieren un especial riesgo de trombosis. El 17,3% de la población general pediátrica tienen la lipoproteína (a) superior a 30 mg/dl, cifra que en adultos se asocia a un mayor riesgo aterotrombótico. Además la concentración de lipoproteína (a) y especialmente de su fracción, apoproteína (a) se heredan tanto en la concentración como en las isoformas. Y en pacientes obesos, las concentraciones de lipoproteína (a) y de las isoformas de bajo peso molecular mayoritarias tienen disminuida la generación de la plasmina, lo cual contribuye a una menor actividad fibrinolítica y por tanto a un mayor riesgo de trombosis. Finalmente en pacientes hipercolesterolémicos, el tratamiento con vitaminas antioxidantes mejora el perfil de ácidos grasos en sangre pero no modifica las concentraciones de moléculas de adhesión vascular ni las de la proteína C reactiva.

Estos hallazgos y su significado ha sido analizados y discutidos en cada una de las publicaciones. Sin embargo, de manera global debe hacerse una serie de consideraciones.

1. La presencia de los FR emergentes hallados en la edad pediátrica sugiere que la arterioesclerosis se inicia muy precozmente pero no esclarece cómo intervienen en su patogenia. Por ejemplo las alteraciones hemorreológicas se encuentran en pacientes con ECO doppler de carótida y concentraciones de trombomodulina normal, lo que sugiere que son anteriores o independientes del inicio de la lesión endotelial. Estos resultados ya discutidos en los estudios 3.2.1 y 3.2.6 también han sido hallados en otros estudios[199].

   Los datos parciales que disponemos sobre la concentración de la proteína C reactiva en pacientes hipercolesterolémicos sugieren también ausencia de proceso inflamatorio en el endotelio (estudio 3.5.1). Para profundizar en este campo estamos efectuando su análisis conjunto con ECO doppler, y cuyos resultados parciales (no publicados) muestran la normalidad de la proteína C reactiva incluso en los pacientes de mayor edad, aunque en alguno de ellos ya hay aumento del espesor de la pared carotídea.

2. Es difícil establecer los puntos de corte a partir de los cuales las alteraciones analíticas halladas confieren un auténtico riesgo de padecer ECV en etapas posteriores de la vida. Si estos puntos de corte siguen siendo discutidos en adultos [62, 63, 65,181], más difícil establecerlos en niños y adolescentes [46, 67,68].

3. No está totalmente comprobado si los FR hallados en edades pediátricas se mantienen a lo largo de la vida. Los datos de que disponemos parecen demostrar que sí, puesto que para la mayoría de FR se hallan en mayor intensidad en los adolescentes que en los niños, pero los datos no son concluyentes. Por ejemplo la homocisteína aumenta con la edad, independientemente de otros factores (ingesta y concentraciones de ácido fólico, etc) (estudio 3.1.1). Por otra parte hay FR emergentes que tienen una base genética clara, como la Lp (a) (estudios 3.4.3 y 3.4.4) cuya expresión es a partir del año de edad, y a partir de entonces su concentración permanece estable [120, 122].

4. Es difícil establecer las implicaciones clínicas en pediatría: ¿cuando deben determinarse? Probablemente para cada FR emergente deba hacerse de manera diferente. Nosotros realizamos la determinación de homocisteína en 3 condiciones: a) niños mayores y adolescentes con hipercolesterolemia familiar monogénica y antecedentes familiares de ECV, ACV o EVP precoz y grave; b) niños y adolescentes que han padecido infartos cerebrales o trombosis venosas de etiología no aclarada; c) cuando existe sospecha de enfermedades metabólicas (anemias atípicas, sospecha de alteraciones del metabolismo de la vitamina B12 o de folatos, homocistinuria) (estudio 3.1.2). Y estas condiciones son diferentes a las indicaciones de la determinación de los factores hemorreológicos, de la PCR ([181]) o de la Lp(a) [122].

   No existe consenso en adultos sobre el uso de los FR emergentes en la práctica clínica, aunque la American Heart Association[181] ya recomienda la determinación de algu-

no de ellos, como la proteína C reactiva. Probablemente su determinación sistemática sólo debería considerarse en determinados pacientes como los que presentan mayor riesgo por varios factores como el haber padecido ECV precoz no justificable por los FR clásicos. Por ello en pediatría es aún más difícil cuándo recomendar su determinación, y que probablemente sea cuando existen antecedentes familiares de ECV, ACV o EVP precoces. Además, con consentimiento informado, deben determinarse con el fin de investigar la patogenia de la arterioesclerosis[14].

5. Alguno de los FR emergentes tienen un tratamiento específico, como la hiperhomocisteinemia con ácido fólico y vitamina B12 [82,95]. Sin embargo otros FR no lo tienen, lo cual añade otro elemento a valorar en cuándo y cuáles de los FR emergentes se debe determinar. De hecho, las más recientes guías pediátricas sólo valoran la determinación de los FR clásicos[42] y únicamente la American Heart Association[46] valora la determinación de la homocisteína y de la proteína C reactiva. En cualquier caso las más recientes recomendaciones de la American Academy of Pediatrics y American Heart Association[42,46] así como trabajos de grupos de expertos[232,233] resaltan la importancia de las medidas dietéticas en la prevención de la ECV, y entre estas medidas está la inclusión de alimentos ricos en folato y en vitamina B12.

   A pesar de las cuestiones planteadas en la actualidad no hay ninguna duda de que la prevención de la arterioesclerosis y de sus complicaciones en la edad adulta debe iniciarse en la edad pediátrica, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, y que dicha prevención debe iniciarse con la prevención de los FR clásicos, especialmente con la promoción de una dieta sana y del ejercicio físico es decir, de un estilo de vida cardiosaludable, tal como lo afirman las más recientes publicaciones [42, 45, 46, 234 - 236]. La determinación de los FR emergentes aporta nuevos datos para esclarecer la patogenia de la arterioesclerosis [237] y medidas que ayuden al clínico a ajustar los criterios de diagnóstico y de tratamiento de los FR clásicos y en lo posible nuevos tratamientos específicos para cada uno de ellos[238]. Queda por demostrar si estas medidas de prevención primaria efectuadas en la edad pediátrica disminuirá la prevalencia de la ECV, ACV y EVP en el adulto.

CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

5.1. HOMOCISTEÍNA

- La mutación TT de la 5-10 Tetrahidrofolato reductasa se asocia a concentraciones mayores de la homocisteína que las otras mutaciones, y su prevalencia en la población estudiada es del 15,7%. Así mismo, la concentración de la homocisteína depende de la edad y posiblemente de la concentración plasmática de ácido fólico.

5.2. FACTORES HEMORREOLÓGICOS, HEMOSTÁTICOS Y FIBRINÓGENO

- En pacientes afectos de hipercolesterolemia existen alteraciones de varios parámetros hemorreológicos: agregación eritrocitaria a diferentes velocidades de cizallamiento, viscosidad plasmática, alteraciones en el cociente colesterol/fosfolipidos de la membrana de hematíes aunque no se altera el índice de deformabilidad de los mismos.

- Estas alteraciones no son suficientes para alterar significativamente la viscosidad sanguínea total, probablemente porque el fibrinógeno, aunque con concentraciones superiores a los de la población control, está sólo en el límite de la significación estadística.

- En pacientes afectos de hipercolesterolemia familiar la trombomodulina, como marcador precoz de daño endotelial, no está alterada, lo cual indica que las alteraciones hemorreológicas citadas preceden el inicio de dicha lesión.

- Los pacientes afectos de hipercolesterolemia poligénica tienen alteración de los mismos parámetros hemorreológicos que los afectos de hipercolesterolemia familiar aunque con menor intensidad.

- Los pacientes obesos tienen mayores concentraciones de fibrinógeno, así como alteraciones en la agregabilidad eritrocitaria y de la viscosidad plasmática, pero no de la viscosidad sanguínea.

- Los pacientes obesos tienen una serie de alteraciones en los factores hemostáticos: aumento del PAI-1, del tiempo de lisis de las englobulinas y del fibrinogeno, lo cual confiere una disminución de su actividad fibrinolítica, y por tanto un aumento del riesgo de trombosis. Estas alteraciones disminuyen en los pacientes que pierden peso.

5.3. LIPOPROTEÍNA (a)

- En la población general existe un 17,2% de sujetos con la lipoproteína (a) superior a 30 mg/dl, concentración que en adultos se ha asociado a un mayor riesgo aterotrombogénico.
- Los pacientes afectos de hipercolesterolemia familiar y de obesidad tienen concentraciones de lipoproteína (a) superiores a los de la población control, así como mayor incidencia de sujetos con lipoproteína (a) superior a 30 mg/dl.
- El tratamiento dietético no modifica la concentración de lipoproteína (a).
- La concentración de la lipoproteína (a) y con mayor intensidad la de la apo (a) (fracción hidrosoluble de la Lp (a)) se correlaciona con las de los progenitores.
- Los pacientes obesos con concentraciones altas de lipoproteína (a) y de las isoformas de bajo peso molecular de la apo (a) tienen disminuida la actividad fibrinolítica, y por tanto un mayor riesgo trombogénico.

5.4. ANTIOXIDANTES

- En pacientes afectos de hipercolesterolemia familiar el tratamiento con vitaminas antioxidantes modifica favorablemente el perfil de ácidos grasos en sangre, pero no modifica la concentración de moléculas de adhesión vascular (VCAM), el PAI-1 ni la Proteína C reactiva (PCR).

5.5. CONSIDERACIÓN Y CONCLUSIÓN FINAL

Se necesitan más estudios para definir la importancia de los factores de riesgo emergentes y que ayuden a establecer la patogenia de la arterioesclerosis, así como su importancia clínica e implicaciones futuras, si se mantienen en el tiempo y la posibilidad de su tratamiento. Es de esperar que estos estudios sirvan para establecer medidas de prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y vascular periférica, y por tanto disminuir su prevalencia.

BIBLIOGRAFÍA

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J III: Factors of risk in the development of coronary heart disease six-year follow-up experience: The Framingham Study. Ann Intern Med 1961; 55: 33-50.
2. Hoeg JM: Evaluating coronary heart disease risk. JAMA 1997; 277: 1387-1390.
3. Fuster V, Dadimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (II). N Eng J Med 1992; 326: 310-318.
4. Heller RF, Chinn S, Tunstall Pedoe HD, Rose G: How well can we predict coronary heart disease? Finding in the United Kingdom Heart Disease Prevention Project. Br Med J 1984; 288: 1409-1411.
5. Martínez de Aragón MV, Llacer A: Mortalidad en España en 1997. Boletín Epidemiológico Semanal 2000; 8 (23): 253-260
6. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular. Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. Clin Invest Anestesiol 2005; 17: 19-33.
7. Sociedad Española de Aterosclerosis (SEA). Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2003. Disponible en: www.searteriosclerosis.org/aplicación/recomendaciones
8. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis. An update. N Eng J Med 1986; 314: 488-497.
9. Witztum JL: Role of oxidased low density lipoprotein in atherogenesis. Br Heart J 1993; 69 (suppl): S 12 – S 18.
10. Davies MJ, Woolf N: Atherosclerosis: what is it and why does it occur? Br Heart J 1993; 69 (suppl): S 3 – S 11.
11. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JM: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (I). N Engl J Med 1992; 326: 242-250
12. Fuster V, Gotto AM: Risk reduction. Circulation 2000: 102: IV.94 – IV.102.
13. Ramírez ML, Aguilera CM, Mesa MD: Nutrición y control de factores de riesgo cardiovascular. En Gil A (ed). Tratado de Nutrición. Tomo IV. Madrid. Acción Médica 2005. p 563-594.
14. McGill HC, McMahan CL: Pathology of atherosclerosis in youth and the cardiovascular risk factors. En Laner RM, Burns TL, Daniels SR (eds). Pediatric prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. New York. Oxford University Press 2006. p.3 – 26.

15. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W: Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. Lancet 1999; 354: 1234-1241.

16. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Population Strategies for Blood Cholesterol Reduction. US Department of Health and Human Services. NIH Pu nº 90-3046. 1990.

17. Committee on Diet and Health. National Research Council: Diet and Health. Implications for reducing chronic disease risk. National Academy Press. Whashington 1989: 529-547.

18. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. US Department of Health and Human Services. NIH Pu nº 91-2732. 1991.

19. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics 1992; 89: 525-584.

20. Tojo R, Leis R: Valores estandar de Galicia. Crecimiento. Nutrición. Factores de riesgo aterogénico. Niños. Adolescentes. Adultos. El estudio GALINUT. Universidad de Santiago de Compostela (editor). Santiago de Compostela 1999.

21. Leis R, Pavón P, Queiro T, Recarly D, Tojo R: Atherogenic diet and blood profile in children and adolescents from Galicia, NW Spain. The Galinut Study. Acta Paediatr 1999; 88: 19-23.

22. Tojo R, Leis R, Peña J: Alteraciones del metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas. Prevención e intervención nutricional. En Tojo R (ed): Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona. Ediciones Doyma 2001: 599-639.

23. Leis R, Martínez A, Novo A, Tojo R: Epidemiología y factores de riesgo de la obesidad en España y otros países desarrollados. Pediatrika 2003; 23: 359-372.

24. Leis R, Díaz O, Vázquez M, et al: Tendencia de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños entre 1979 y 2001, basado en estudios transversales. El estudio GALINUT. Premios Nutrición Infantil 2002. Barcelona. Nestlé España (ed). 2003. p 80-81.

25. Tojo Sierra R: La epidemia de la obesidad en el siglo XXI: Causas y consecuencias. El estudio GALINUT. Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia. Instituto de España. A Coruña 2003. D.L.: C. 2183/2003.

26. Leis R, Tojo R: Cardiovascular risk factors among obese children and adolescents. The Galinut Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39: S-468.

27. Tojo R, Leis R: La obesidad en niños y adolescentes. Una epidemia del siglo XXI. Causas y consecuencias. Estrategias de prevención e intervención. Cátedra de Nutrición Clínica Pediátrica. Universidad de Santiago de Compostela 2004. ISBN 84-609-0046-0.

28. Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G, Fleta J, Sarria A, Bueno M: Waist circumference for the screeny of metabolic syndrome in children. Acta Paediatr 2002; 91: 1307-1312.

29. Moreno LA: Interventions to improve cardiovascular risk factors in obese children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43: 433-435.

30. Elcarte T, Villa J, Gost JI, et al: Cardiovascular risk factors in relation to the serum concentrations of copper and zinc: epidemiological study on children and adolescents in the Spanish province of Navarra. Acta Paediatr 1997; 86: 248-253.

31. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. N Eng J Med 1998; 338: 1650-1656.

32. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS: Relationship of childhood obesity to Coronary Heart Disease risk factors in adulthood: The Bogalusa Heart Study. Pediatrics 2001; 108: 712-718.

33. Knoflach M, Kiechl S, Kind M, et al: Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young males. Circulation 2003; 108: 1064-1069.

34. Viikari JSA, Niinikoski H, Raitakari OT, et al: Risk factors for coronary heart disease in children and young adults. Acta Paediatr 2004 suppl 446: 34-42.

35. Ford ES, Mokdad AH, Ajani UA: Trends in risk factors for cardiovascular disease among children and adolescents in United States. Pediatrics 2004; 114: 1534-1544.

36. Goodman E, Dolan LM, Morrison JA, Daniels SR: Factor analysis of clustered cardiovascular risk in adolescence. Circulation 2005; 111: 1970-1977.

37. Thomson DR, Obarzanek E, Franko DL, et al: Childhood overweight and cardiovascular disease risk factors: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. J Pediatrics 2007; 150: 18-25.

38. American Academy Pediatrics Committee Nutrition. Toward a prudent diet for children. Pediatrics 1983; 71: 78-80.

39. American Academy Pediatrics. Committee on Nutrition: Prudent life-style for children: Dietary fat and cholesterol. Pediatrics 1986; 78: 521-525.

40. American Academy Pediatrics Committee on Nutrition: Statement on Cholesterol. Pediatrics 1992; 90: 469-473.

41. American Academy Pediatrics. Committee on Nutrition. Cholesterol in Childhood. Pediatrics 1998; 101: 141-147.

42. American Academy Pediatrics Committee on Nutrition: Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric populations. Pediatrics 2007; 49: 618-626.

43. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, et al: Cardiovascular Health in Childhood. Circulation 2002; 106: 143-160.

44. Kavey REW, Allada V, Daniels SR, et al: Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients. Circulation 2006; 114: 2710-2738.

45. Daniels RS: Diet and Primordial Prevention of Cardiovascular Disease in Children and Adolescents. Circulation 2007; 116: 973-974.

46. Hayman LL, Meininger JC, Daniels SR, et al: Primary prevention of cardiovascular disease in nursing practice: Focus on children and youth. Circulation 2007; 116: 344-357.

47. Société Française Pédiatrie. Comité Nutrition: Control diététique de la cholestérolémie et prevention de l'athérome. Arch Fr Pediatr 1987; 44: 211-217

48. ESPGAN Committee on Nutrition: Childhood diet and prevention of Coronary Heart Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994; 19: 261-269.

49. Ballabriga A, Tojo R: Lípidos en Pediatría. Conferencia de Consenso. An Esp Pediatr 1998: Suplemento 115.

50. Murray CJL, López AL: Alternative visisions of the future: projecting mortality and disability, 1990-2020. En Murray CJL, López AL (eds). The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Harvard University Press. Boston 1996: 325-395.

51. Paynter N, Denny CH, Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA: Declining prevalence of no known mahor risk factors for heart disease and stroke among adults. United States 1991-2001. JAMA 2004; 291: 2069-2071.

52. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al: Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA 2003; 290: 898-904.

53. Greenland P, Knoll MD, Stamle J, el al: Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. JAMA 2003; 290: 891-897.

54. Canto JG, Iskandrian AE: Major risk factors for cardiovascular disease. Debunking the "only 50%" myth. JAMA 2003; 290: 947-949.

55. Hackman DG, Anand SS; Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease. A critica review of the evidence. JAMA 2003; 290: 932-940.

56. Braunwald E: Cardiovascular medecine at the turn of the millennium: Triumphs, concerns, and opportunities. N Eng J Med 1997; 337: 1360-1369.

57. Hennekens CH: Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future directions for research on risk factors. Circulation 1998; 97: 1095-1102.

58. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N: Novel risk factors for systemic atherosclerosis. JAMA 2001; 285: 2481-2485.

59. Wood D: Established and emerging cardiovascular risk factors. Am Heart J 2001; 141: S 49 – S 57.

60. Lind L: Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. Atherosclerosis 2003; 169: 203-214.

61. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL: Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. Circulation 2004; 109 (suppl IV): IV.6 – IV.19.

62. Fruchart JL, Nierman CM, Stroes ESG, Kastelein JJP, Duriez P: New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. Circulation 2004; 109 (suppl III) III.15 – III.19.

63. Mitka M: Bromarkers for coronary heart disease: Predective value or background noise? JAMA 2004; 292: 2824-2825.

64. Hecht HS: Atherosclerotic risk factors revisited. Am J Cardiol 2004; 93: 73-75.

65. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. Circulation 1999; 100: 1481-1492.

66. Smith SC, Jackson R, Pearson TA, et al: Principles for National and Regional guidelines on cardiovascular disease prevention. Circulation 2004; 109: 3112-3121.

67. Glowinska B, Urban M, Koput A, Galar M: New atherosclerosis risk factors in onese, hypertensive and diabetic children and adolescents. Atherosclerosis 2003; 167: 257-286.

68. Viikari JSA, Niinikoski H, Juonala M, et al: Risk factors for coronary heart disease in children and young adults. Acta Paediatr 2004 suppl 446: 34-42.

69. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al, West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. N Engl J Med. 2000;343:1148-1155.

70. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation. 2004;109:837-842.

71. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. Circulation. 1999;99: 1141-1146.

72. Brennan M-L, Penn MS, Van Lente F, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. N Engl J Med. 2003;349:1595-1604.

73. Shishehbor MH, Aviles RJ, Brennan ML, et al. Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy. JAMA. 2003;289:1675-1680.

74. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 2003;349:1605-1613.

75. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PW, Houston-Miller N. Task force #1-identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? J Am Coll Cardiol. 2003;41:1863-1874.

76. McCully KS. Homocystinuria, arteriosclerosis, methylmalonic aciduria, and methyltransferase deficiency: a key case revisited. Nutr Rev. 1992; 50:7-12.

77. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. Am J Hum Genet. 1985; 37:1-31.

78. Mudd SH. Vascular disease and homocysteine metabolism. N Engl J Med. 1985;313:751-753.

79. Kang SS, Wong PW, Cook HY, Norusis M, Messer JV. Protein-bound homocyst(e)ine: a possible risk factor for coronary artery disease. J Clin Invest. 1986;77:1482-1486.

80. Jacobsen DW, Gatautis VJ, Green R, et al. Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma: sex differences and correlation with cobalamin and folate concentrations in healthy subjects. Clin Chem. 1994;40:873-881.

81. Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, et al. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. Metabolism. 1998;47:89-93.

82. Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, Becker PJ. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. Am J Clin Nutr. 1993;57:47-53.

83. Bostom AG, Culleton BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol. 1999;10:891-900.

84. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. Circulation. 1996;93:7-9.

85. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet. 1995;10:111-113.

86. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA. 1995;274:1049-1057. 45.

87. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. JAMA. 2002;288:2015-2022.

88. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. JAMA. 1997;277:1775-1781.

89. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Ronnemaa T. Elevated plasma homocysteine level is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2004; 140:94-100.

90. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. Circulation. 1998;97:138-141.

91. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, et al. MTHFR 677C >T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. JAMA. 2002;288:2023- 2031.

92. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. BMJ. 2002;325:1202.

93. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL, et al. High dose-B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. Kidney Int. 1996;49:147-152.

94. Wilcken DE, Wilcken B, Dudman NP, Tyrrell PA. Homocystinuria--the effects of betaine in the treatment of patients not responsive to pyridoxine. N Engl J Med. 1983;309:448-453.

95. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. N Engl J Med. 1999;340:1449-1454.

96. Malinow MR, Duell PB, Hess DL, et al. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. N Engl J Med. 1998;338:1009-1015.

97. Spence JD, Howard VJ, Chambless LE, et al. Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) trial: rationale and design. Neuroepidemiology. 2001;20:16-25.

98. VITATOPS Trial Study Group. The VITATOPS (Vitamins to Prevent Stroke) Trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. Cerebrovasc Dis. 2002;13: 120-126.

99. MacMahon M, Kirkpatrick C, Cummings CE, et al. A pilot study with simvastatin and folic acid/vitamin B12 in preparation for the Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH). Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2000;10:195-203.

100. Manson JE, Gaziano JM, Spelsberg A, et al, WACS Research Group. A secondary prevention trial of antioxidant vitamins and cardiovascular disease in women: rationale, design, and methods. Ann Epidemiol. 1995;5:261-269.

101. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. JAMA. 2004;291:565-575.

102. Troen AM, Lutgens E, Smith DE, Rosenberg IH, Selhub J. The atherogenic effect of excess methionine intake. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100:15089-15094.

103. Verhaar MC, Wever RMF, Kastelein JJP, Vandam T, Koomans HA, Rabelink TJ. 5-Methyltetrahydrofolate, the active form of folic acid, restores endothelial function in familial hypercholesterolemia. Circulation. 1998;97:237-241.

104. Verhaar MC, Stroes E, Rabelink TJ. Folates and cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:6-13.

105. Hamsten A, Iselius L, de FU, Blomback M. Genetic and cultural inheritance of plasma fibrinogen concentration. Lancet. 1987;2:988-991.

106. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a metaanalysis and review of the literature. Ann Int Med. 1993;118:956-963.

107. Ernst E, Matrai A. Abstention from chronic cigarette smoking normalizes blood rheology. Atherosclerosis. 1987;64:75-77.

108. Folsom A. Fibrinogen and cardiovascular risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. In: Ernst E, ed. Fibrinogen: A New Cardiovascular Risk Factor. Oxford, UK: Blackwell; 1992.

109. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, Creactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. JAMA. 1998;279:1477-1482.

110. Smith FB, Lee AJ, Hau CM, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Plasma fibrinogen, haemostatic factors and prediction of peripheral arterial disease in the Edinburgh Artery Study. Blood Coagul Fibrinolysis. 2000;11:43-50.

111. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication: a risk profile from the Framingham Heart Study. Circulation. 1997;96:44-49.

112. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men. Arterioscler Thromb. 1994;14:54-59.

113. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. JAMA. 1987;258:1183- 1186.

114. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtsen K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. N Engl J Med. 1984;311:501-505.

115. Cantin B, Despres JP, Lamarche B, et al. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study). Am J Cardiol. 2002;89:662-666.

116. Manolio TA, Furberg CD, Shemanski L, et al, CHS Collaborative Research Group. Associations of postmenopausal estrogen use with cardiovascular disease and its risk factors in older women. Circulation. 1993;88: 2163-2171.

117. Ernst E. Lowering the plasma fibrinogen concentration with drugs. Clin Pharm. 1992;11:968-971.

118. Levenson J, Giral P, Megnien JL, Gariepy J, Plainfosse MC, Simon A. Fibrinogen and its relations to subclinical extracoronary and coronary atherosclerosis in hypercholesterolemic men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17:45-50.

119. Scanu AM. Structural and functional polymorphism of lipoprotein(a): biological and clinical implications. Clin Chem. 1995;41:170-172.

120. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C. Lp(a) glycoprotein phenotypes: inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. J Clin Invest. 1987;80:458-465.

121. Lippi G, Guidi G. Lipoprotein(a): from ancestral benefit to modern pathogen? Q J Med. 2000;93:75-84.

122. Scanu AM. Lipoprotein(a): a genetic risk factor for premature coronary heart disease. JAMA. 1992;267:3326-3329.

123. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. J Clin Invest. 1992;90:52-60.

124. Bartens W, Wanner C. Lipoprotein(a): new insights into an atherogenic lipoprotein. Clin Investig. 1994;72:558-567.

125. Moliterno DJ, Jokinen EV, Miserez AR, et al. No association between plasma lipoprotein(a) concentrations and the presence or absence of coronary atherosclerosis in African-Americans. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995; 15:850-855.

126. Hobbs HH, White AL. Lipoprotein(a): intrigues and insights. Curr Opin Lipidol. 1999;10:225-236.

127. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. Circulation. 1992;85:2025-2033.

128. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middleaged men. Am J Cardiol. 1996;77:1179-1184.

129. Cremer P, Nagel D, Labrot B, et al. Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). Eur J Clin Invest. 1994;24:444-453.

130. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. JAMA. 1994;271:999-1003.

131. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. JAMA. 1993;270:2195-2199.

132. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. Circulation. 2000;102:1082-1085.

133. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, et al. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. Circulation. 1999;100:1154-1160.

134. Marcovina SM, Albers JJ, Wijsman E, Zhang Z, Chapman NH, Kennedy H. Differences in Lp[a] concentrations and apo[a] polymorphs between black and white Americans. J Lipid Res. 1996;37:2569-2585.

135. Paultre F, Pearson TA, Weil HF, et al. High levels of Lp(a) with a small apo(a) isoform are associated with coronary artery disease in African American and white men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:2619-2624.

136. Ariyo AA, Thach C, Tracy R, Cardiovascular Health Study Investigators. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. N Engl J Med. 2003;349:2108-2115.

137. Solymoss BC, Marcil M, Wesolowska E, Gilfix BM, Lesperance J, Campeau L. Relation of coronary artery disease in women < 60 years of age to the combined elevation of serum lipoprotein (a) and total cholesterol to highdensity cholesterol ratio. Am J Cardiol. 1993;72:1215-1219.

138. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger: a prospective study. JAMA. 1996;276:544-548.

139. von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. 2001;37:434-439.

140. Carter AM, Ossei-Gerning N, Wilson IJ, Grant PJ. Association of the platelet Pl(A) polymorphism of glycoprotein IIb/IIIa and the fibrinogen B-beta 448 polymorphism with myocardial infarction and extent of coronary artery disease. Circulation. 1997;96:1424-1431.

141. Hajjar KA, Nachman RL. The role of lipoprotein(a) in atherogenesis and thrombosis. Annu Rev Med. 1996;47:423-442.

142. Kostner GM, Gavish D, Leopold B, Bolzano K, Weintraub MS, Breslow JL. HMG CoA reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp(a) levels. Circulation. 1989;80:1313-1319.

143. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). JAMA. 1995;274:1771-1774.

144. Sacks FM, McPherson R, Walsh BW. Effect of postmenopausal estrogen replacement on plasma Lp(a) lipoprotein concentrations. Arch Intern Med. 1994;154:1106-1110.

145. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, et al. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. JAMA. 2000;283:1845-1852.

146. Marcovina SM, Lippi G, Bagatell CJ, Bremner WJ. Testosterone-induced suppression of lipoprotein(a) in normal men; relation to basal lipoprotein(a) level. Atherosclerosis. 1996;122:89-95.

147. Morgan JM, Capuzzi DM, Guyton JR. A new extended-release niacin (Niaspan): efficacy, tolerability, and safety in hypercholesterolemic patients. Am J Cardiol. 1998; 82 (12A): 29U-34U.

148. Gurakar A, Hoeg JM, Kostner G, Papadopoulos NM, Brewer HB Jr. Levels of lipoprotein Lp(a) decline with neomycin and niacin treatment. Atherosclerosis. 1985;57:293-301.

149. Kashyap ML, McGovern ME, Berra K, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. Am J Cardiol. 2002;89:672-678.

150. Jones PH, Pownall HJ, Patsch W, et al. Effect of gemfibrozil on levels of lipoprotein[a] in type II hyperlipoproteinemic subjects. J Lipid Res. 1996; 37:1298-1308.

151. Beil FU, Terres W, Orgass M, Greten H. Dietary fish oil lowers lipoprotein(a) in primary hypertriglyceridemia. Atherosclerosis. 1991;90:95-97.

152. Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM, et al. Use of a reference material proposed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein(a). Clin Chem. 2000;46:1956-1967.

153. Grover GJ, Mellstrom K, Ye L, et al. Selective thyroid hormone receptor-beta activation: a strategy for reduction of weight, cholesterol, and lipoprotein (a) with reduced cardiovascular liability. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:10067-10072.

154. Gavish D, Breslow JL. Lipoprotein(a) reduction by N-acetylcysteine. Lancet. 1991;337:203-204.

155. Austin MA, Brunzell JD, Fitch WL, Krauss RM. Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. Arteriosclerosis. 1990;10:520-530.

156. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Newman B, Krauss RM. Inheritance of low-density lipoprotein subclass patterns: results of complex segregation analysis. Am J Hum Genet. 1988;43:838-846.

157. Roheim PS, Asztalos BF. Clinical significance of lipoprotein size and risk for coronary atherosclerosis. Clin Chem. 1995;41:147-152.

158. Austin MA, Hokanson JE, Brunzell JD. Characterization of low-density lipoprotein subclasses: methodologic approaches and clinical relevance. Curr Opin Lipidol. 1994;5:395-403.

159. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA. 1988;260:1917-1921.

160. Campos H, Blijlevens E, McNamara JR, et al. LDL particle size distribution: results from the Framingham Offspring Study. Arterioscler Thromb. 1992;12:1410-1419.

161. Coresh J, Kwiterovich PO Jr, Smith HH, Bachorik PS. Association of plasma triglyceride concentration and LDL particle diameter, density, and chemical composition with premature coronary artery disease in men and women. J Lipid Res. 1993;34:1687-1697.

162. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. Atherosclerosis. 1994;106:241-253.

163. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small lowdensity lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. JAMA. 1996;276:875-881.

164. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. JAMA. 1996;276:882-888.

165. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. Circulation. 1997;95:69-75.

166. Superko HR. Small, dense, low-density lipoprotein and atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2000;2:226-231.

167. Gaw A, Packard CJ, Caslake MJ, et al. Effects of ciprofibrate on LDL metabolism in man. Atherosclerosis. 1994;108:137-148.

168. Superko HR, Krauss RM. Differential effects of nicotinic acid in subjects with different LDL subclass patterns. Atherosclerosis. 1992;95:69-76.

169. Gaw A. Can the clinical efficacy of the HMG CoA reductase inhibitors be explained solely by their effects on LDL-cholesterol? [letter]. Atherosclerosis. 1996;125:267-269.

170. Williams PT, Superko HR, Haskell WL, et al. Smallest LDL particles are most strongly related to coronary disease progression in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:314-321.

171. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. Circulation. 1999;100:1148-1150.

172. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med. 1997;336:973-979.

173. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. Circulation. 2002;105:2595-2599.

174. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest. 2003;111:1805-1812.

175. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study: Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol. 1996;144:537-547.

176. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. Circulation. 1998;97:425-428.

177. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. Circulation. 2003;108:161-165.

178. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-Reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in Southern Germany. Circulation. 2004;109:1349-1353.

179. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. Circulation. 2003; 107:391-397.

180. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. N Engl J Med. 2004;350:1387-1397.

181. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003;107:499-511.

182. Jenkins DJA, Kendall CWC, Marchie A, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and Creactive protein. JAMA. 2003;290:502-510.

183. Sierksma A, van der Gaag MS, Kluft C, Hendriks HFJ. Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels; a randomized, diet-controlled intervention study. Eur J Clin Nutr. 2002;56: 1130-1136.

184. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. Circulation. 2001;103:1933-1935.

185. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. JAMA. 2001;286:64-70.

186. Despres JP, Lemieux I, Pascot A, et al. Gemfibrozil reduces plasma Creactive protein levels in abdominally obese men with the atherogenic dyslipidemia of the metabolic syndrome [letter]. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:702-703.

187. Rallidis LS, Paschos G, Liakos GK, Velissaridou AH, Anastasiadis G, Zampelas A. Dietary alpha-linolenic acid decreases C-reactive protein, serum amyloid A and interleukin-6 in dyslipidaemic patients. Atherosclerosis. 2003;167:237-242.

188. Kullo IJ, McConnell JP, Bailey KR, et al. Relation of C-reactive protein and fibrinogen to coronary artery calcium in subjects with systemic hypertension. Am J Cardiol. 2003;92:56-58.

189. Reilly MP, Wolfe ML, Localio AR, Rader DJ. C-reactive protein and coronary artery calcification: the Study of Inherited Risk of Coronary Atherosclerosis (SIRCA). Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:1851-1856.

190. Kullo IJ, Gersh BJ. Markers of inflammation and thrombosis: clues to plaque instability? Am Heart J. 2003;145:941-942.

191. Park R, Detrano R, Xiang M, et al. Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals. Circulation. 2002;106:2073-2077.

192. Tracy RP. Epidemiological evidence for inflammation in cardiovascular disease. Thromb Haemost. 1999;82:826-831.

193. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17:1121-1127.

194. Ridker PM, Hennekens CH: Hemostatic risk factors for coronary heart disease. Circulation 1991; 83: 1098-1100.

195. Nemercon Y, Turitto VT: The effect of flow on hemostasis and thrombosis. Thromb Haemost 1991; 66: 272-276.

196. Lowe GDO: Blood viscosity and cardiovascular disease. Thromb Haemost 1992; 67: 494-498.

197. Koenig N, Sand M, Ernst E, et al: Association between rheology and components of lipoprotein in human blood. Circulation 1992; 85: 2197-2204.

198. Jay RH, Rampling MW, Betteridge DJ: Abnormalities of blood rheology in familial hypercholesterolemia: effects of treatment. Atherosclerosis 1990; 85: 249-256.

199. Jay RH, McCarthy SN, Rampling MW, Beterridge DJ: Blood rheology and fibrinogen in children with familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis 1991; 91: 117-121.

200. Ferguson MA, Gutin B, Owns S, Litaker M, Tracy RP, Allison J: Fat distribution and hemostatic measures in obese children. Am J Clin Nutr 1998; 67: 1136-1340.

201. Ferguson MA, Gutin B, Owens S, Barbeau P, Tracy RP, Litaker M: Effects of physical training and its cessation on the hemostatic system of obese children. Am J Clin Nutr 1999; 69: 1130-1134.

202. Gallistl S, Sudi KM, Borkenstein M, Troebinger M, Weinhandl G, Muntean W: Determinants of haemostatic risk factors for coronary heart disase in obese children and adolescents. Int J Obes 2000; 24: 1459-1464.

203. Valle M, Gascón F, Martos R, et al: Infantile obesity: A situatin of atherothrombotic risk? Metabolism 2000; 49: 672-275.

204. Dalmau J: Nutrición pediátrica: patología actual y recomendaciones a realizar. An Esp Pediatr 1991; 35: 1-5.

205. Dalmau J: Hipercolesterolemia en la infancia: Posibles repercusiones tratamiento dietético. Acta Pediatr Esp 1990; 48: 279-288.

206. Dalmau J: Dieta y arterioesclerosis. Madrid. Ergon 1997.

207. Dalmau J: Dislipemias. En: Asociación Española de Pediatría (ed). Protocolos diagnósticos y terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Tomo 5. 2002. p 329-332.

208. Dalmau J: Prevención del riesgo cardiovascular desde la infancia. An Aranceta J, Luján de la Torre A, Moreno JM (eds). Clínicas Españolas Nutrición Volumen 1. Barcelona. Masson 2005; 199-205.

209. Dalmau J, Vitoria I: Influencia de la nutrición pediátrica en la salud del adulto. En Gil A (ed). Tratado de Nutrición. Tomo III. Madrid. Acción Médica 2005. p. 555-576.

210. Moltiva MJ, Bretó M, Dalmau J: Vitaminas de la dieta en la prevención de la arteriosclerosis: Acción antioxidante el βcaroteno y de las vitaminas E y C. Acta Pediatr Esp 1995; 33: 75-94.

211. Dalmau J: Tratamiento farmacológico de las hiperlipoproteinemias. An Esp Pediatr 1991; 35 (supl 45): 20-21.

212. Dalmau J: Tratamiento farmacológico de las hiperlipoproteinemias en la edad pediátrica. Acta Pediatr Esp 1993; 51 (nº extra): 73-80.

213. Legarda M, Dalmau J: Utilidad de las estatinas en el tratamiento de la hipercolesterolemia en niños. An Pediatr Contin 2007; 5: 155-158.

214. Montero C, Breó M, Dalmau J: Imporancia de la apoproteína B en el diagnóstico y seguimiento de la hiperlipoproteinemia en la edad pediátrica. An Esp Pediatr 1991; 35: 109-112.

215. Fenollosa T, Garcés MD, Dalmau J: Tratamiento dietético de la hipercolesterolemia primaria: respuesta del patrón lipídico según el diagnóstico etiológico. Acta Pediatr Esp 1999; 57: 27-30.

216. Dalmau J, Montero C, Gilsanz A, Bretó M: Hipercolesteroleia primaria II a: eficacia del tratamiento con dieta y/o probucol en la edad pediátrica. Rev Esp Pediatr 1990; 46: 107-112.

217. Ausina A, Gilsanz A, Montero C, Dalmau J: Estudio de receptores del colesterol LDL y respuesta del tratamieno con lovastatina en la hipercolesterolemia familiar homocigota. An Esp Pediatr 1991; 35: 327-331.

218. Gilsanz A, Dalmau J Bretó M: Dificultad del tratamiento de la hipercolesterolemia homocigota. Med Clinica (Barc) 1992; 99: 78.

219. Dalmau J, Montero C, Bretó M: Dificultad del tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia familiar heterocigota en pacientes pediátricos. An Esp Pediatr 1994; 40: 209-214.

220. Ferrer B, Ferrer B, Genovés I, Dalmau J: Efectos secundarios del tratamiento con fármacos hipolipemiantes en niños dislipémicos Acta Pediatr Esp 1997; 55: 320-324.

221. McCrindle BW, Ose L, Marais AD, and Investigators Pediatrics Study: Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia

or seve hyperlipidemia: A multicenter, randomized, placebo-cntrolled trial. J Pediatr 2003; 142: 74-80.

222. Dalmau J, Montero C: Aspectos prácticos de la obesidad pediátrica (I). Acta Pediatr Esp 1991; 49: 387-390.

223. Dalmau J, Montero C: Aspectos prácticos de la obesidad pediátrica (y II). Acta Pediatr Esp 1991; 49: 451-455.

224. Dalmau J: Obesidad pediátrica. Medicine 1995; 6: 3623-3630.

225. Dalmau J: Fisiopatología y Tratamiento de la obesidad en niños y adolescentes. An Esp Pediatr 1996; supl 76: 29-33.

226. Dalmau J, Ferrer B: Controversias sobre el tratamiento de la obesidad. An Esp Pediatr 1998; 48: 327-328.

227. Dalmau J: Obesidad pediátrica: Un problema emergente (editorial). Pediátrika 2003; 23: 357-358.

228. Ferrer B, Dalmau J: Tratamiento de la obesidad pediátrica. Pediátrika 2003; 23: 389-394,

229. Montero C, Dalmau J: Lipoproteínas y Apolipoproteínas (AI y B) como factores predictivos de riesgo aterogénico en niñós obesos. Rev Esp Pediatr 1991; 47: 113-120.

230. Ferrer B, Fenollosa B, Ortega S, González P, Dalmau J: Tratamiento multidisciplnar de la obesidad pediátrica. Resultados en 213 pacientes. An Esp Pediatr 1997; 46: 8-12.

231. Ferrer P, Belda I, Segarra FM, Fenollosa B, Dalmau J: Evolución de parámetros lipídicos y antropométricos en el tratamiento de pacientes obesos. An Esp Pediatr 1998; 48: 267-273.

232. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TA. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. N Engl J Med 2007; 357: 2329-37

233. Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, Lighwood J, Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. N Engl J Med 2007; 357: 2371-9.

234. McCrindle BW, Chair MPH, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J et al. Drug Terapy of High-Risk Lipid Abnormalities in Children and Adolescents. Circulation 2007; 115:1948-67

235. Badimon JJ, Enster V, Chesebro JH. Coronary atherosclerosis. A multifactorial disease. Circulation 1993; 87(suppl II): 3-16.

236. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study.Lancet 2001; 358: 1400-1404

237. Quinlivan EP, McPartin J, McNulty H, et al: Importance both folic acid and vitamin B12 in reduction of risk of vascular disease. Lancet 2002; 359: 227-228.

238. Pheiffer CM, Candill SP, Gunter EW, Osterloh J, Sampson EJ: Biochemil indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification: results from the National Health and Nutrition Examination (NHANES) 1999-2000. An J Clin Nutr 2005; 82: 442-450.

239. Kavey REW, Daniels S, Laner RM, et al: American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. J Pediatr 2003; 142: 368-372.

240. Beaglehole R, Reddy S, Leeder SR: Proverty and human development. The global implications of cardiovascular disease (Editorial). Circulation 2007; 116: 1871-1873.

241. US Preventive Services Task Force. Screening for lipid disorders in children: US Preventive Services Task Force Recommendations Statement. J Pediatr 2007; 120: e 215–e 219.

242. Mahoney LT, Burns TL, Bilak T, Peyser PA. Relationship between cardiovascular risk factors and coronary artery calcification. En Laner RM, Burns TL, Daniels SR (eds). Pediatric Prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. New York. Oxford University Press Inc 2006: 63-83.

243. Davids PH, Dawson JD: Relationship between cardiovascular risk factors and carotid artery intimal-medial thickness. En: Laner RM, Burns TL, Daniels SR (eds) Pediatric Prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. New York. Oxford University Press Inc 2006: 84-105.

APÉNDICE

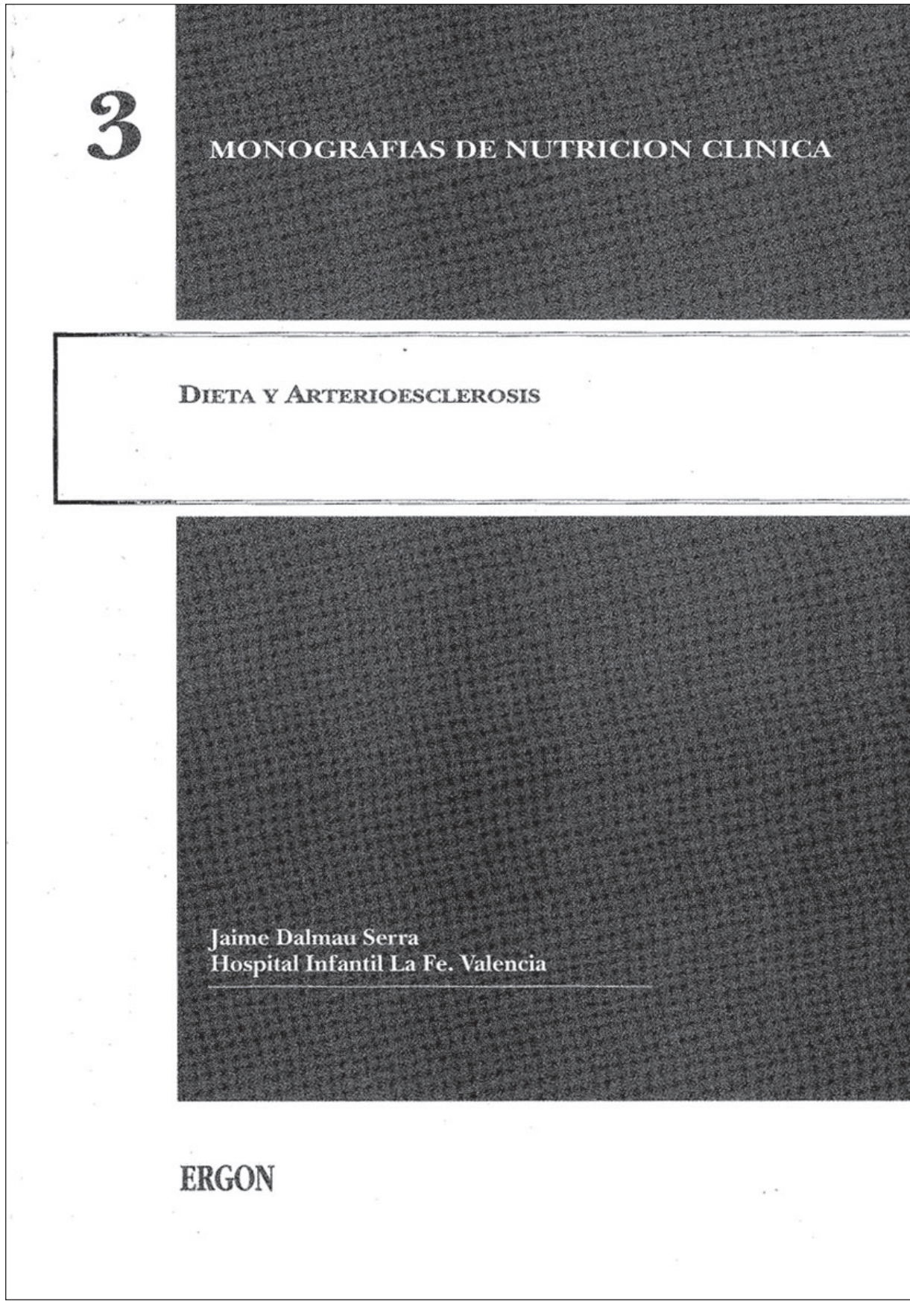
7. APÉNDICE

Revisiones de los aspectos básicos sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar y de la obesidad

7.1. GENERALES

7.1.1. DIETA Y ARTERIOESCLEROSIS.

- Ergon 1996 (monografía).


3
MONOGRAFIAS DE NUTRICION CLINICA
DIETA Y ARTERIOESCLEROSIS
Jaime Dalmau Serra
Hospital Infantil La Fe. Valencia
ERGON

DIETA Y ARTERIOESCLEROSIS

Jaime Dalmau Serra

Servicio de Gastroenterología Pediátrica
Hospital Infantil "La Fe". Valencia

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro pueden reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

© 1997 Ediciones Ergon, S.A.
C/ Antonio López, 236 - 28026 Madrid

ISBN: 84-86754-77-1
Depósito Legal: M-23597-1996

INDICE

EFECTOS DE LA GRASA Y DE OTROS NUTRIENTES DE LA DIETA

Introducción 1

Efecto de las grasas dietéticas sobre colesterol y lipoproteínas plasmáticas 2
- Colesterol dietético 2
- Acidos grasos saturados 3
  - Acido palmítico (C16:0) 4
  - Acido mirístico (C14:0) 4
  - Acido laúrico (C12:0) 4
  - Acido esteárico (C18:0) 4
  - Acidos grasos de cadena media (C8:0 y C10:0) 5
  - Acido butírico (C4:0) 5
- Acidos grasos monoinsaturados 5
- Acidos grasos poliinsaturados 5
  - Acido linoleico (C:18:2) 5
  - Acido α-linolénico (C18:3) 6
- Efectos combinados de colesterol, ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados dietéticos 6
- Hidrogenación de aceites vegetales 8

Consideraciones prácticas 9

Recomendaciones dietéticas dirigidas a bajar la concentración de colesterol sérico 11

Bibliografía 13

ELABORACION DE DIETAS: CONSIDERACIONES TECNICAS

Tablas de composición de alimentos. Problemas en su utilización 16

Hábitos de alimentación de la población 17

Grasa total y colesterol de los alimentos 18

Acidos grasos de los alimentos 22

Indice colesterol/grasa saturada de los alimentos 26

Bibliografía 27

EFECTOS DE LA GRASA Y DE OTROS NUTRIENTES DE LA DIETA

INTRODUCCION

Actualmente está demostrado que en los países desarrollados la enfermedad cardiovascular (ECV) se asocia a tres principales factores mayores de riesgo: colesterol total (C-total) y colesterol de baja densidad (C-LDL) séricos elevados, hipertensión y tabaquismo; otros factores de riesgo mayores son: colesterol de alta densidad (C-HDL) bajo, diabetes mellitus, sexo masculino e historia familiar de ECV precoz. Otros factores también se asocian con riesgo incrementado de ECV aunque de manera menos intensa, por lo que son denominados factores de riesgo menores: obesidad, sedentarismo y personalidad tipo A[1]. De estos factores de riesgo, unos son modificables mediante diferentes tipos de intervención: C-total, C-LDL, C-HDL, hipertensión, tabaquismo, diabetes, obesidad, sedentarismo y personalidad; otros factores no son modificables: sexo, edad y antecedentes familiares positivos[2,3].

Diferentes estudios epidemiológicos, clínicos y en animales de experimentación han demostrado que la dieta, fundamentalmente la grasa de la misma es responsable de las modificaciones de uno de los factores de riesgo mayores de ECV: niveles elevados de C-total y C-LDL[1,4].

Se conoce desde principios de siglo que el colesterol dietético provoca hipercolesterolemia en diferentes animales de experimentación, aunque debido a que en humanos esta respuesta es menos intensa que en la mayoría de otras especies de primates, el papel hipercolesterolémico del colesterol dietético no fue aceptado universalmente hasta los años 60. Previamente se había demostrado que otros nutrientes modificaban los niveles séricos de C-total, tales como los ácidos grasos poliinsaturados (AGP). Fue en los años 60 cuando Keys, Anderson y Grande[5] y Hegsted y cols.[6] investigaron los efectos de los principales nutrientes sobre el colesterol sérico, concluyendo que los carbohidratos tenían efecto neutro, es decir, no aumentaban ni disminuían la concentración sérica de colesterol, al igual que los ácidos grasos monoinsaturados (AGM), mientras que los ácidos grasos saturados (AGS) y el coles-

terol dietético aumentaban dicho nivel y los AGP lo disminuían. Desde entonces se ha investigado los efectos de los diferentes AGS, AGM y AGP, habiéndose demostrado que los efectos de cada ácido graso son diferentes, no dependiendo exclusivamente de que sea saturado, monoinsaturado o poliinsaturado.

Así mismo, hasta hace unos años los estudios realizados estaban dirigidos a evaluar la influencia de los diferentes nutrientes respecto al C-total sérico, y se asumía que los cambios en dichas concentraciones provocaban los mismos efectos en el C-LDL. Actualmente se sabe que ésto no siempre es así, y que hay que medir los efectos directamente en C-LDL, así como con las demás lipoproteínas y apoproteínas. Además hay que evaluar los efectos de los metabolitos de los ácidos grasos esenciales tales como los tromboxanos, prostaciclinas, etc, en lo que hace referencia el riesgo de ECV.

El objetivo del presente estudio es revisar los conocimientos actuales de la grasa de la dieta respecto al riesgo de arteriosclerosis, entendiendo como arteriosclerosis el proceso patológico que se inicia en la infancia con el depósito de material lipídico en las arterias coronarias (y también cerebrales, femorales y aorta), que progresa en la adolescencia y juventud mediante su evolución a placa fibrosa y continua en el periodo adulto con la calcificación y sus complicaciones (hemorragia, ulceración y trombosis) que son las responsables de la ECV, hemorragia cerebral y enfermedad vascular periférica.

EFECTO DE LAS GRASAS DIETETICAS SOBRE COLESTEROL Y LIPOPROTEINAS PLASMATICAS

Colesterol dietético

El colesterol es un alcohol de alto peso molecular con un característico núcleo cíclico, que no está relacionado con la estructura de otras grasas o fosfolípidos. Se encuentra de manera natural únicamente en alimentos de origen animal, sobre todo en vísceras y yema de huevo, aunque las carnes rojas, piel de aves, leche entera y quesos también contribuyen de manera notable en su aporte dietético. Hay datos evidentes de que el colesterol dietético es aterogénico en numerosas especies de animales, incluyendo los primates y el hombre.

El efecto principal del colesterol dietético es aumentar los niveles de C-LDL a través de varios mecanismos: supresión de receptores de C-LDL, incremento de la tasa de producción de C-LDL hepático (quizás producido por disminución de los receptores C-LDL) lo cual retrasa la captación hepática de C-VLDL remanentes y C-LDL, y cuyo resultado es la disminución de la tasa fraccional catabólica de LDL. Otros mecanismos demostrados en animales de experimentación es que las lipoproteínas sintetizadas son ricas en ésteres de colesterol en vez de triglicéridos, y que las partículas de C-LDL circulantes son de tamaño más grandes[4,7].

Los efectos del colesterol dietético sobre los niveles de C-LDL son mucho menos pronunciados en el hombre que en la mayoría de primates. A pesar de ello los estudios efectuados en camas metabólicas han demostrado que el colesterol dietético aumenta el C-total y C-LDL aunque hay grandes diferencias individuales. Debido a estas considerables diferencias se ha postulado que hay individuos con hiporrespuesta e individuos con hiperrespuesta, aunque ésto a veces es más aparente que real puesto que un mismo individuo no siempre responde igual[4,8]. Sin embargo se acepta que cierto grado de hipo o hiperrespuesta existe, y que tiene una base genética[8-10].

Los efectos del colesterol dietético sobre el colesterol sérico son particularmente evidentes en ingestas entre 100 y 300 mg al día; cambios menos evidentes ocurren con ingestas mayores[11]. Probablemente existe un «umbral» por debajo del cual la ingesta de colesterol no modifica la colesterolemia, cifrado en ingesta menores de 100 mg/día, y un «techo» por encima del cual no aumenta la colesterolemia, cifrado en 500-800 mg/día[12,13].

Otro punto de interés es los efectos del colesterol dietético a largo plazo, puesto que la mayoría de estudios realizados para valorar la respuesta al colesterol dietético se han hecho en periodos cortos de tiempo. Existe la posibilidad de que altas ingestas prolongadas causen un progresivo aumento en el C-total sérico, no detectado en estudios a corto plazo y que podría ser la causa del aumento del C-total que ocurre con la edad[8].

Acidos grasos saturados

Los efectos de los AGS como lípidos hipercolesterolemiantes, al ser comparados con los de los carbohidratos, están demostrados. El mecanismo mediante el cual ejercen dicho efecto no está claramente establecido aunque probablemente es a través de interferir el aclaramiento del C-LDL sérico en

los receptores de C-LDL; otro mecanismo involucrado es el aumento de la síntesis de apoproteína B transportadora de lipoproteínas.

Estos mecanismos de acción se han sugerido de diversos estudios en los que se consideraba a los AGS como grupo. Sin embargo los AGS de la dieta difieren entre sí por su longitud de cadena, y no todos afectan de igual manera los niveles de C-LDL, por lo que cada AGS debe ser estudiado de manera individual[4,14].

Acido palmítico (C16:0)
Es el AGS presente en mayor cantidad en las grasas animales aunque también está presente en aceites vegetales, sobre todo en aceite de palma, por lo que es el principal AGS de la dieta. Por ello los estudios realizados sobre los efectos de los AGS se basan principalmente en el ácido palmítico, y los resultados obtenidos demuestran que aumenta paralelamente los niveles séricos de C-total y C-LDL.

Acido mirístico (C14:0)
Aunque hay pocos estudios que evalúen el ácido mirístico individualmente, está bien establecido que aumenta la concentración sérica de C-total y C-LDL. Sin embargo al valorar la intensidad de este aumento, al ser comparado con la del ácido palmítico, se encuentran datos no concordantes. Keys y cols.[5] hallaron los mismos incrementos para ambos AGS, mientras que Hegsted y cols.[6] sugirieron que al ácico mirístico produce mayores elevaciones en el C-total.

Acido laúrico (C12:0)
Este AGS presente en el aceite de coco, aumenta C-total aunque los datos actuales son discordantes. Keys y cols.[5] hallaron que se comportaba igual que el ácido palmítico, mientras que Hegsted y cols.[6] hallaron que sólo aumentaba ligeramente el C-total.

Acido esteárico (C18:0)
El ácido esteárico se halla en gran cantidad en el cacao, habiéndose demostrado que ni aumenta ni disminuye la concentración de C-total, es decir, es neutro, con igual comportamiento que los carbohidratos.

Las razones del diferente comportamiento del ácido esteárico con respecto al ácido palmítico han sido motivo de muchas investigaciones, puesto que este último se metaboliza a ácido esteárico, y éste en oleico. Esta conversión requiere dos pasos, elongación y desaturación, y mientras que la elongación es relativamente lenta, la desaturación es rápida. Por ello el ácido pal-

mítico se acumula en los tejidos, y el ácido esteárico se metaboliza rápidamente a ácido oleico[4].

Acidos grasos de cadena media (C8:0 y C10:0)
Diferentes estudios en animales y humanos parecen demostrar que se comportan igual que los carbohidratos, es decir, no producen variaciones en las concentraciones de C-total.

Acido butírico (C4:0)
El ácido butírico, presente en gran cantidad en la mantequilla, produce elevaciones del C-total sérico.

En resumen, de acuerdo con los trabajos de Hegsted y cols.[6] y Grundy[15], los cambios en las concentraciones plasmáticas de C-total (mg/dl) por cada 1% de incremento en calorías de cada AGS son los siguientes: ácido mirístico: +5; acido palmítico: +4; ácido laúrico: +1; ácido esteárico y ácidos grasos de cadena media: 0.

Acidos grasos monoinsaturados

El principal AGM de la dieta es el ácido oleico (C18: 1), presente en el aceite de oliva. Hasta hace poco era considerado como neutro pero en los últimos años numerosos estudios han demostrado que disminuye el C-LDL de igual manera que el ácido linoleico, aunque en contraste con éste no disminuye el C-HDL. Es más, diversos estudios realizados en nuestro país demuestran que aumenta la concentración de C-HDL[16]. Otros efectos beneficiosos del ácido oleico es que parece no causar inmunosupresión ni inducir carcinogénesis en animales de experimentación, así como facilita la expresión de la vía metabólica del ácido linolénico y no aumenta la concentración de triglicéridos[17,18].

Acidos grasos poliinsaturados

Existen dos tipos de AGP en la dieta: w-6 y w-3. El principal AGP w-6 es el ácido linoleico, que se halla en alimentos vegetales, sobre todo en aceites germinales. El principal AGP w-3 es el ácido linolénico, que se encuentra principalmente en el aceite de soja y en pescados; dos importantes AGP w-3, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), que a su vez son metabolitos del ácido linolénico, se encuentran también en los pescados, constituyendo el 26% de los ácidos grasos del aceite de pescado.

Acido linoleico (C:18:2)
El ácido linoleico disminuye la concentración de C-total y sus fracciones de manera constante y más intensa que la inducida por el ácido oleico y los car-

bohidratos. El mecanismo de acción no está totalmente establecido aunque probablemente es por disminución del número de partículas de C-LDL circulantes, por disminución del contenido de colesterol de cada partícula y por inhibición de la síntesis hepática de apoproteína B.

Es importante señalar que el ácido linoleico se transforma mediante dos desaturaciones y una elongación en ácido araquidónico (C20:4), que a su vez se transforma por acción de la ciclooxigenasa en tromboxano A-2, que es un potente vasoconstrictor y agonista plaquetario, por lo que favorece la trombogénesis y por tanto la ECV[17,19,20].

Acido α-linolénico (C18:3)
El efecto del ácido α-linolénico es idéntico al del ácido linoleico con respecto a su capacidad de disminuir el C-total y sus fracciones. Sin embargo el ácido α-linolénico se transforma en EPA (C20:5) mediante dos desaturaciones y una elongación, y éste a su vez se metaboliza en prostaciclina PGI-3 por acción de la ciclooxigenasa, siendo ésta un vasodilatador y antagonista plaquetario, por lo que reduce el riesgo de ECV[17,19,20].

Los AGP no pueden ser sintetizados por el organismo, por lo que son esenciales. Las vías metabólicas de los AGP y AGM son independientes, no existiendo conversión de unos a otros. Los tres ácidos grasos cabeza de vía metabólica (linoleico, α-linolénico y oleico) compiten por el primer enzima (6-desaturasa), siendo el α-linolénico el que tiene mayor afinidad. El que predomine una u otra vía metabólica depende de la cantidad de cada ácido graso presente en la dieta. Así mismo, el ácido araquidónico compite con el EPA para el enzima ciclooxigenasa[17,19], Se desconoce la cantidad y proporción ideal entre ellos en la dieta para conseguir los máximos efectos antiaterogénicos, por lo que se precisa más estudios a este respecto[4,8,14].

Debe señalarse que las dietas ricas en AGP parecen favorecer el desarrollo de cálculos biliares, y bajo ciertas condiciones suprimen el sistema inmunitario y predisponen al desarrollo de tumores en animales de experimentación[8,14].

Efectos combinados de colesterol, ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados dietéticos

Los efectos del colesterol y ácidos grasos dietéticos sobre los niveles plasmáticos del C-total y sus fracciones no son independientes, tal como demostraron Keys y cols.[5] y Hegsted y cols.[6]. Estos autores estudiaron la respuesta a die-

tas isocalóricas con diferentes aportes de AGS, AGM, AGP, colesterol y carbohidratos, hallando que los carbohidratos y AGM no afectaban la colesterolemia por lo que fueron clasificados como neutros. Ambos grupos de investigadores desarrollaron unas ecuaciones que permitían cuantificar las modificaciones de la colesterolemia en base a los aportes de AGS, AGP y colesterol. Para Keys, Anderson y Grande[5] el efecto hipercolesterolemiante de los AGS es el doble que el hipocolesterolemiante de los AGP, y el colesterol dietético tiene menor efecto hipercolesterolemiante que los AGS, según se deduce de la fórmula que desarrollaron:

$$\Delta C = 2{,}7 \cdot S - 1{,}35 \cdot P + 1{,}5 \cdot Z$$

en el que ΔC es el cambio en el colesterol sérico en mg/dl, S y P son los cambios en los porcentajes de calorías derivados de AGS y AGP, y Z es la raíz cuadrada de la diferencia de ingesta de colesterol en dos dietas isocalóricas diferentes expresado en mg/1000 calorías.

Hegsted y cols.[6] hallaron similares respuestas, aunque con ciertas diferencias cuantitativas: los AGS aumentaban algo menos el colesterol sérico, y los AGP lo disminuían algo más . Asimismo desarrollaron una fórmula que permitía cuantificar esta respuesta, fórmula que ha sido revisada hace pocos años[21]:

$$\Delta C = 2{,}16 \cdot S - 1{,}65 \cdot P + 0{,}097 \cdot C$$

en la que C es la diferencia en la ingesta de colesterol en dos dietas diferentes, expresado en mg/1000 calorías. En estas fórmulas, los AGS son responsables de aproximadamente el 70% de las variaciones de la colesterolemia, y predicen aproximadamente el 90% del efecto de las grasas dietéticas en los cambios de las concentraciones séricas de colesterol.

Hay que señalar que estas fórmulas consideran a los AGS globalmente, y ya se ha citado que cada AGS tiene un diferente comportamiento. La mayor parte de estudios realizados con AGS fueron hechos con el ácido graso más abundante en una dieta occidental típica, es decir, el ácido palmítico

El efecto hipercolesterolemiante y potencialmente aterogénico de un alimento se basa fundamentalmente en su contenido en colesterol y AGS, de acuerdo con las fórmulas citadas. Por ello se ha intentado dar una puntuación a cada alimento con el fin de poder valorar rápidamente su inocuidad o peligrosidad con respecto al riesgo de aterogénesis. Ello es difícil puesto que algunos alimentos son ricos en de

colesterol (aceites de palma o coco), otros son ricos en colesterol y relativamente pobres en AGS (crustáceos, mariscos), otros son ricos en colesterol y AGS (yema de huevo), otros son muy ricos en AGP y aportan colesterol (mayonesa), etc. Tras numerosos estudios y diversos intentos[22,23] Connor y cols.[24] han desarrollado un índice basado en una ecuación de regresión calculada en estudios metabólicos diseñados para descender los lípidos plasmáticos. Dicho índice se calcula con la fórmula:

$$ICS = 1{,}01 \cdot AGS + 0{,}05 \cdot C$$

en la que ICS es el índice colesterol/grasa saturada de un alimento, AGS es la cantidad de grasa saturada del alimento expresada en gramos, y C es la cantidad de colesterol del alimento expresado en miligramos.

Cuanto más alto sea dicho índice mayor es el potencial aterogénico del alimento.

Hidrogenación de aceites vegetales

La hidrogenación (añadir hidrógeno en los dobles enlaces) de los aceites vegetales es un proceso tecnológico desarrollado para convertir a dichos aceites, líquidos, en grasas sólidas (margarinas). Tiene como finalidad proteger de la oxidación y mejorar el sabor. Este proceso no sólo reduce el grado de insaturación sino que además genera isómeros trans, en los que los átomos de hidrógeno están colocados en lugares opuestos del doble enlace.

El comportamiento respecto a la colesterolemia de un aceite hidrogenado depende del perfil de ácidos grasos final que contenga, por lo que está fuertemente condicionado por la grasa origen. Por ejemplo, es más hipercolesterolemiante una margarina hecha con grasa de cerdo que ya per se es muy saturada, que una margarina hecha con aceites vegetales[14].

Más importancia tiene la presencia de isómeros trans. El principal ácido graso en la mayoría de aceites vegetales utilizados para hidrogenar es el ácido linoleico, y su hidrogenación produce acido oleico, ácido elaidico y ácido esteárico. Los efectos de los ácidos oleico y esteárico ya han sido mencionados. El ácido elaidico (C18:1 trans) es una molécula rígida cuya estructura es similar a la de los AGS; su presencia solidifica la grasa.

Hasta ahora se creía que los efectos de los ácidos grasos trans en el metabolismo de las lipoproteínas, en las cantidades que normalmente se consumen,

no influían en los niveles de colesterol sérico. Unicamente había evidencia de que personas que consumían grasas con isómeros trans tenían en su tejido adiposo subcutáneo isómeros trans[14]. Sin embargo, un reciente trabajo de Mensink y Katan[25] demuestra que los ácidos grasos trans-monoinsaturados aumentan el C-LDL de manera similar a los AGS, y reducen el C-HDL.

Se precisan más estudios que comprueben estos datos, que de confirmarse obligarían a investigar nuevos procesos para conseguir margarinas, como la utilización de mezclas de diversas grasas naturales. No se conoce si las ingestas actuales de transmonoinsaturados, del 3-4% del total calórico de la dieta, tienen importancia práctica[18].

Consideraciones Practicas

Recapitulando lo expuesto, los datos actuales concluyen que ciertos AGS, en particular el palmítico y el mirístico, y el colesterol de la dieta aumentan las concentraciones séricas de C-LDL y por tanto predisponen a la arteriosclerosis y ECV. Así pues las modificaciones que debe hacerse a una dieta para disminuir el riesgo de arteriosclerosis consisten en aportar menor cantidad de estos nutrientes. El problema no resuelto es cuáles son los nutrientes que deben sustituir a los AGS, habiendo cuatro posibilidades: ácido esteárico, AGP, AGM y carbohidratos. La decisión de cuál es la proporción ideal de estos cuatro nutrientes depende de varios factores, y no exclusivamente de sus efectos en los niveles de colesterol[4].

El ácido esteárico no aumenta la colesterolemia, y debido a que es el producto final de la hidrogenación de algunos aceites vegetales podría usarse en la elaboración de margarinas y ciertos productos de panadería (bollería), de uso frecuente en la dieta occidental.

El ácido linoleico produce un perfil antiaterogénico de las lipo y apoproteínas plasmáticas. Otros efectos beneficiosos han sido atribuidos al ácido linoleico: disminución de la tensión arterial y quizás prevención de arritmias cardiacas, aunque tales efectos no justifican per se el incrementar su aporte. Debe recordarse que altos aportes de AGP se han relacionado con otros efectos perjudiciales: en animales inmunosupresión y carcinogénesis, y en

hombres disminución de C-HDL y predisposición a cálculos biliares. Una cuestión no resuelta es la proporción ideal entre APP w-6 y w-3.

Los carbohidratos son neutros respecto a la colesterolemia, y la disminuyen cuando sustituyen a los AGS en dietas isocalóricas. Además dietas de bajo contenido en grasa y alto en carbohidratos se han asociado con menor incidencia de ciertos tipos de cáncer (mama, colon y próstata). Sin embargo tales dietas tienen menor palatabilidad, han sido asociadas a mayor incidencia de hipertensión y osteoporosis (por ser pobres en calcio, contener fibra que inhibe su absorción y aumentar su excreción renal); otro factor perjudicial es su tendencia a disminuir C-HDL y a aumentar los triglicéridos séricos. Aunque muchos de estos efectos nocivos pueden ser corregidos mediante un equilibrio con otros nutrientes y el uso de ciertos suplementos dietéticos, hay que ser cautos en recomendar dietas con alto contenido en carbohidratos.

El ácido oleico tiene ventajas respecto al ácido linoleico (no disminuye el C-HDL) y a los carbohidratos (no aumenta los triglicéridos). La pregunta no resuelta es qué cantidad y en qué proporción respecto a los AGP y carbohidratos debe aportarse el ácido oleico puesto que hay ventajas con aportes relativamente bajos (10% del total de calorías) como son pérdida de peso y prevención de tumores, y ventajas con aportes relativamente altos (20% del total de calorías) como son mejorar la palatabilidad, producir saciedad, reducir la trigliceridemia y mantener altos niveles de C-HDL. Hay que recordar que el ácido esteárico, al ser metabolizado rápidamente a oleico, puede ser contabilizado con éste al recomendar una dieta.

Los efectos de otros nutrientes sobre la colesterolemia son menos importantes[1]:

- Proteínas: las de origen animal no han sido relacionadas con riesgo de ECV en el hombre, aunque altas ingestas en animales de experimentación producen hipercolesterolemia y arteriosclerosis. La sustitución de proteínas animales por proteínas de soja reducen los niveles séricos de colesterol, sobre todo en personas hipercolesterolémicas. Alta ingesta de proteínas se ha relacionado con otros problemas: carcino-génesis, hipercalciuria, hipertensión, aunque los datos no son concluyentes.

- Fibra dietética soluble (goma guar, goma de avena, pectina) tienen cierto efecto hipocolesterolémico en pacientes hiperlipidémicos, mientras que la fibra dietética insoluble no tiene es-

te efecto. Altos aportes de fibra interfiere en la absorción de minerales.

- Alcohol: ingestas bajas (50-100 g distribuidas a lo largo de una semana) aumentan el C-HDL y apoproteínas AI y AII, y diversos estudios epidemiológicos han demostrado menor prevalencia de ECV con estas ingestas aunque no ha sido demostrada una relación causal protectiva. Ingestas más altas (500 g por semana) se han relacionado con aumento de riesgo de ECV y hemorragia cerebral, además de los conocidos efectos del alcoholismo.

- Café y te: no hay datos concluyentes sobre la relación entre estas sustancia y riesgo de arteriosclerosis.

Recomendaciones Dieteticas Dirigidas a Bajar la Concentracion de Colesterol Serico

Lo expuesto en los apartados anteriores demuestra la dificultad de efectuar unas recomendaciones específicas. De hecho diversas asociaciones y comités han hecho recomendaciones diferentes entre sí, y además las han ido modificando a lo largo del tiempo, tal como se resume en el Informe del Expert Panel of National Institute of Health[3]. Los problemas son mayores respecto a las recomendaciones para niños[1,10,26,27,28]. A pesar de que no hay unanimidad en las recomendaciones, se aceptan para adultos sanos las del National Institute of Health[3] (Tabla I) y para adultos hipercolesterolémicos las de la American Heart Association[29] (Tabla II), y para niños hipercolesterolémicos, las dadas en Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents[30].

Los aspectos prácticos para conseguir dietas que cumplan las anteriores recomendaciones han sido expuestas en otras revisiones[31,32]. De manera resumida puede decirse que dadas las características de la dieta de nuestro país, con un consumo elevado de grasas totales, saturadas y colesterol, las modificaciones a realizar son las siguientes:

- Disminución de la cantidad total de grasa de la dieta: para conseguir este objetivo debe disminuirse el consumo de carne animal y embutidos. Debe recomendarse el uso de carne magra, no más de 1 vez al día, preferiblemente de animales lechales (ternera, conejo, o de pollo sin piel). Es recomendable aumentar el con-

TABLA I. RECOMENDACIONES DIETETICAS PARA NIÑOS MAYORES DE DOS AÑOS Y ADULTOS SANOS

• Grasas totales:	≤ 30% del total de calorías
• Acidos grasos saturados:	<10% del total de calorías
• Acidos grasos poliinsaturados:	6-8% del total de calorías. No exceder en ningún caso el 10%
• Colesterol: <300 mg/día. En niños:	100mg/1000 calorías
• Calorías:	Las necesarias para conseguir o mantener el peso deseable. En niños las necesarias para asegurar el crecimiento.

National Institute of Health, 1991, Committee on Diet and Health, 1989.

sumo de pescados blancos. Debe eliminarse de la dieta la mantequilla y quesos cremosos. Bajo supervisión médica, puede recomendarse el consumo de leche y productos lácticos desnatados. Los alimentos grasos deben ser sustituidos por legumbres, pastas, verduras y frutas. Evitar alimentos fritos.

- Mejoría de la calidad lipídica de la dieta: Con el fin de aumentar la ingesta de AGM y AGP debe recomendarse el consumo de pescado (por lo menos 2-3 veces por semana) y aceite de oliva y otros aceites vegetales (maíz, girasol). Respecto estos aceites, al confeccionar una dieta habitual española, si se utiliza aceite de oliva exclusivamente se aporta: AGS 4% del total calórico, AGM 19% del total calórico y AGP 6% del total calórico. Si se utiliza aceite de oliva para cocinar y aceite de maíz o girasol para condimentar los aportes son: AGS 5%, AGM 15% y AGP 10% del total calórico[33].

- Disminución del aporte de colesterol dietético: Para ello debe eliminarse el consumo de vísceras, fundamentalmente de sesos, disminuir el consumo de yema de huevo (dos a la semana), de ciertos mariscos y de alimentos de bollería industrial.

TABLA II. TRATAMIENTO DIETETICO DE HIPERCOLESTEROLEMIA

Nutrientes	Fase 1	Fase 2	
Grasa total	<30%	<30%	de calorías
Ac. grasos saturados	<10%	<7%	de calorías
Ac. grasos poliinsaturados	≤10%	≤10%	de calorías
Ac. grasos monosaturados	10-15%	10-15%	de calorías
Carbohidratos	50-60%	50-60%	de calorías
Proteínas	10-20%	10-20%	de calorías
Colesterol	<300 mg/d	<200 mg/d	de calorías
Calorías totales	necesarias para peso deseable		

National Cholesterol Education Program Pediatrics, 1992.

BIBLIOGRAFIA

1. Committee on Diet and Health. Atherosclerotic cardiovascular diseases. Diet and Health. Food and Nutrition Board. National Research Council. National Academy Press. Washington DC, 1989: 529-547.
2. Sociedad Española de Arteriosclerosis. Recomendaciones para la prevención de la arteriosclerosis en España. *Clin Inves Arteriosclerosis* 1989; **1**: 1-9 .
3. National Institutes of Health. Report of the Expert Panel on Population Strategies for Blood Cholesterol Reduction. National Cholesterol Education Program. *Circulation* 1991; **83**: 2154-2232.
4. Grundy SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1990; **31**: 1149-1172.
5. Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 1965; **14**: 776-787.
6. Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 1965; **17**: 281-295.
7. Polonovski J. Regulation de l'absortion intestinale du cholesterol. *Cah Nutr Diet* 1989; **24**: 19-25.
8. American Heart Association Conference Report on Cholesterol. Workshop III: Basis for dietary treatment. *Circulation* 1989; **80**: 729-734.
9. Katan MB, Beynen AC, Devries JHM, Nokels A. Existence of consistent hypo and hyper-responders to dietary cholesterol in

man. *Am J Epidemiol* 1986; **123**: 221-234.

10. Comite de Nutrition Soc. Franç. Pediatrie. Controle dietetique de la cholestérolemie et prevention de l'athérome. *Arch Fr Pediatr* 1987; **44**: 211-217.
11. American Heart Association. Dietary guidelines for healthy american adults. *Arteriosclerosis* 1988; **8**: 218A-221A.
12. Illingworth DR, Connor WR. Disorders of lipid metabolism. En: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA (eds). Endocrinoloqy and metabolism. 2 ed. McGraw Hill, New York, 1987: 1244-1314.
13. Connor WE, Connor SL. Dietary treatment of familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1989; suppl. 1; **9**: I-91,- I-105.
14. Committee on Diet and Health. Fats and other lipids. Diet and Health. Food and Nutrition Board. National Research Council. National Academy Press. Washington DC, 1989: 159-71.
15. Grundy SM. Saturated fats and coronary heart disease. En: Winick M (ed). Nutrition and the Killer Diseases. Wiley. New York, 1981: 57-78.
16. Mata P. Aceite de oliva y arteriosclerosis. I Congr. Nacional Soc. Esp. Arteriosclerosis, Madrid, Junio, 1989.
17. Mataix J. Calidad lipídica de la dieta: Repercusiones funcionales. En: Avances en Nutrición de la Infancia. Vol. 2. A. Gil (ed). Uniasa.Jarpyo Editores, 1987: 19-49.
18. Grundy SM. Trans monounsaturated fatty acids and serum cholesterol levels. *N Eng J Med* 1990; **327**: 480-481.
19. Granstrom E. Biochemistry of the eicosanoids: Cyclo oxygenase and lipoxygenase products of polyunsatured fatty acids. In: Horisberger M, Bracco U. Lipids in modern nutrition. Nestle Nutrition. Raven Press. New York, 1987: 59-66.
20. Editorial. Fish oil. *Lancet* 1988; **1**: 1081-1082.
21. Hegsted DM. Serum-cholesterol reponse to dietary cholesterol: a re-evaluation. *Am J Clin Nutr* 1986; **44**: 299-305.
22. Whyte HM, Havenstein A. A perspective view of dieting to lower the blood cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1976; **29**: 784-790.
23. Zilversmit BD. Cholesterol index of foods. *J Am Dietet Assoc* 1979; **74**: 562-565.
24. Connor SL, Gustafson JR, Artaud-Wild SM y cols. The cholesterol/saturated fat index: an indication of the hypercholesterolaemic and atherogenic potential of food. *Lancet* 1986; **1**: 1229-1232.
25. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjets. *N Eng J Med* 1990; **323**: 439-445.
26. Committee on Nutrition AAP. Prudent life-style for children: Dietary fat and Cholesterol. *Pediatrics* 1986; **78**: 521-525.
27. Widhalm K. Paediatric guidelines for lipid reduction. Eur Heart J 1987; **8** suppl. E: 65-70.
28. Wynder EL, Berenson GS, Stron WB, Williams C. Coronary artery disease prevention: Cholesterol, a pediatric perspective. *Prev Med* 1989; **18**: 323-409.
29. American Heart Association. Dietary tre-

atment of hypercholesterolemia. A. Handbook for Counselors. Dallas TX, 1988.
30. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; **89**: 525-584.
31. Dalmau J. Hipercolesterolemia en la infancia: posibles repercusiones y tratamiento dietético. *Act Pediatr Esp* 1990; **48**: 279-286.
32. Sarria A. Recomendaciones dietéticas hipercolesterolemia en niños. *An Esp Pediatr* 1990; **32**: 95-98.
33. Hernández MT, Carreras MC, González P, Dalmau J. Manual de Dietética Infantil. Nutricia (editor), Valencia, 1990.

ELABORACION DE DIETAS: CONSIDERACIONES TECNICAS

La elaboración de dietas que cumplan las recomendaciones propuestas por la American Heart Association y por el Committee on Diet and Health of National Research Council, expuestas en el capítulo anterior, presenta unas dificultades prácticas. Por ello consideramos de interés la exposición de los aspectos técnicos en los que se fundamenta la planificación de un menú.

TABLAS DE COMPOSICION DE ALIMENTOS. PROBLEMAS EN SU UTILIZACION

El primer problema es la elección de tablas de composición de alimentos puesto que las existentes muestran diferencias entre sí, a veces considerables, y que son responsables de recomendaciones dietéticas dispares o de que al reclutar una dieta no se obtenga la misma composición en nutrientes. Estas diferencias son debidas en parte a que los alimentos procedentes de animales o plantas de diferentes zonas geográficas no pertenecen exactamente a la misma especie, o incluso no existen en nuestro país y se recomienda el alimento más parecido (por ejemplo recomendar legumbres utilizando exclusivamente la composición de los frijoles americanos). Así pues, es importante la utilización de las tablas que den con mayor exactitud la composición de los alimentos que consumimos en España. Por ello utilizamos las tablas elaboradas en España[1], las inglesas[2] y alemanas[3] dado que estas dos últimas dan mayor información con respecto a la calidad de las grasas.

A pesar del uso de tablas españolas o de países europeos la información que aportan debe valorarse con cierta cautela puesto que la composición de un mismo alimento de procedencia animal puede variar por muchos factores: a) cambios estacionales, p. e. la cantidad de w-3 de los pescados; b) cambios derivados por la alimentación del animal; c) cambios debidos a la actividad física, p. e. animales en cautiverio (a veces sin ninguna actividad física) no tienen igual cantidad de grasa que el mismo animal en su medio ambiente natural; d) cambios inducidos por los procesos industriales de conservación o métodos culinarios empleados, por ejemplo las fri-

turas, distintas en España (con aceite de oliva, a altas temperaturas) y que ofrecen muchas ventajas con respecto a las que se realizan en paises anglosajones, etc. Todo ello indica la imposibilidad de elaborar una dieta que aporte exactamente cada nutriente en cantidades previamente establecidas.

HABITOS DE ALIMENTACION DE LA POBLACION

Por todas estas consideraciones, parece importante que el médico que va a planificar una dieta conozca la composición aproximada de los alimentos que habitualmente consume la población (y el paciente) a la que va destinada la dieta. Con ello tendrá información sobre la procedencia de los nutrientes que más influyen sobre la colesterolemia (AGS, colesterol dietético, AGP y AGM) y por tanto podrá hacer unas recomendaciones dietéticas generales, que constituyen la dieta fase 1 de la American Heart Association (AHA). Sólo aquellos pacientes que tienen cifras séricas patológicas de colesterol total y C-LDL, requieren una dieta más estricta (dieta fase 2 de la AHA) y por tanto debe ser calculada con la mayor exactitud posible.

Los nutrientes que más influyen negativamente en la colesterolemia son los AGS y el colesterol dietético, así como el exceso de calorías. De manera general, puede decirse que en la mayoría de paises industrializados las fuentes de AGS proceden aproximadamente en un 30-35% de carnes y productos cárnicos; en un 25-28% de leche, derivados lácticos y huevos; en un 8-10% de productos de bollería y pastelería; y el resto por una miscelánea de alimentos constituida por aceites vegetales, margarinas, salsas, legumbres, etc. Las fuentes dietéticas de colesterol vienen dadas aproximadamente a partes iguales por la carne y pescado (fundamentalmente por mariscos), huevos y grasas animales (incluyendo leche y productos lácteos). La ingesta calórica procedente de lípidos es aproximadamente del 40%.

En España, según los datos de Varela y Moreiras[4], el consumo de AGS se está incrementando, con una ingesta media de 35,7 g/persona/día, si bien existen apreciables diferencias entre el área mediterránea y el norte (Galicia, Asturias, Cantabria, país Vasco y Castilla-León). El consumo de colesterol

es alto (423 mg/persona/día), procedentes de carne y derivados (116 mg/persona/día), huevos (211 mg/persona/día), pescados, moluscos y crustáceos (23,5 mg/persona/día) y leche y derivados (61,8 mg/persona/día). Así mismo se está incrementando el porcentaje de calorías aportada por los lípidos, que ha pasado de ser el 31% en 1964-1965, al 40% en 1980-1981, y es en la actualidad aproximadamente del 44%.

GRASA TOTAL Y COLESTEROL DE LOS ALIMENTOS

Conocidos los grupos de alimentos que aportan los AGS y el colesterol, debe recomendarse la disminución en su consumo. Sin embargo existen notables diferencias en la composición de diferentes alimentos de cada grupo. En las tablas I a V se detalla el contenido en grasa total y en colesterol de alimentos más comunmente consumidos en España. Es importante resaltar algunos datos:

- En el grupo de las carnes, el contenido en grasa total varía en un mismo animal si se escoge solo músculo de las zonas más magras con respecto a carne de zonas no magras, a la que además puede adherirse grasa subcutánea.
- Las carnes más grasas, por orden de más a menos, son las de carnero, cordero, cerdo y ternera. Sin embargo, en general, la carne de los animales lechales son bastante más magras que la de los animales adultos.
- Los animales salvajes son relativamente más magros que el mismo animal en cautiverio.
- Las aves tienen un contenido alto de grasa, aunque en las crías es muy inferior. En concreto la pechuga del pollo o pavo (sin piel) tiene un contenido bajo en grasa total
- Las vísceras y los embutidos tienen un alto contenido en ácidos grasos totales.
- El contenido en colesterol de las carnes es bastante uniforme. No así el de las vísceras que es muy alto, y muy especialmente el seso con un contenido mayor de 2 g/100 g.
- Los pescados blancos son pobres en grasa total y con menor contenido en colesterol que las carnes. Los pescados azules contienen grasa total en cantidades semejantes e incluso a ve-

TABLA I. COMPOSICION DE CARNES Y HUEVO

	Grasa total (g/100g)		*Colesterol (mg/100g)*
	Músculo	*Carne (media)*	
Ternera	0,8	2,7	70
Vaca	1,9	4,6	60-66
Cordero	3,7	8,8	75-79
Cerdo	1,8	7,1	65-72
Carnero	3,4		70
Conejo		4-7,6	71
Caballo		2,6	
Liebre		3	65
Venado		3,3	
Pollo		5,6-17,7	69,81
Pechuga	0,9		60
Muslo	2,3		
Pavo			
Adulto		15	74
Cría		6,7	
Pechuga	0,9		60
Muslo	3,6		75
Oca		31	86
Pato		17,2	
Paloma		9,5	
Faisan		6,5-9,3	
Huevo			
Entero	10,9		450
Yema	30,5		1260

TABLA II. COMPOSICION DE VISCERAS Y EMBUTIDOS

	Grasa Total (g/100 g)	*Colesterol (mg/100 g)*
Seso		
Ternera		2200
Córdero	7,6	2200
Corazon		
Buey	3,6	140
Cordero	5,6	140
Oveja	14,7	260
Riñones		
Cordero	2,7	400
Hígado		
Ternera	13,2	370
Cordero	10,3	430
Pollo	6,3	380
Lengua		
Cordero	14,6	180
Jamon	5,1	33
S. Frankfurt	25	46
Salami	45	79

ces superiores a las carnes, aunque su calidad es muy diferente (ver más adelante). El contenido en colesterol de los pescados azules es algo inferior al de las carnes.

- El contenido en grasa total de crustáceos y moluscos es muy bajo, si bien el contenido en colesterol es alto.

- El contenido en grasa total de todos los quesos es muy alto, aunque existen grandes diferencias entre ellos, desde el queso de Burgos (11 g/100 g) a queso Gruyere (32,3 g/100 g) o Cabrales (33 g/100 g).

TABLA III. COMPOSICION DE PESCADOS

	Grasa Total (g/100g)	*Colesterol (mg/100g)*
Blancos		
Bacalao	0,3-0,7	47
Lenguado	1,3	50
Merluza	0,8-2,8	50
Mero	2,3	
Trucha	2,7-4,5	56
Rape	0,3	
Rodaballo	3,6	
Chanquetes	3	
Azules		
Caballa	11,9-16,3	69-80
Sardina	5,1	80
Salmón	12-13,6	35-70
Atún	15,5	
Boquerón	6,3	

TABLA IV. COMPOSICION DE CRUSTACEOS Y MOLUSCOS

	Grasa total (g/100g)	*Colesterol (mg/100g)*
Ostras	0,9-12	50-123
Gambas	1,4	138
Langosta	1,9	135
Mejillones	1,3-1,9	100-126
Cangrejo	5,2	100
Otros alimentos		
Caviar ruso	15,5	300
Caviar (sucedaneo)	6,4	
Sardinas en aceite (enlatadas)	13,6	100-140
Atun en aceite (enlatado)	20,9	32-65
Salmón ahumado	4,5	70
Anguila ahumada	28,6	

21

DIETA Y ARTERIOESCLEROSIS

TABLA V. COMPOSICION DE LECHE Y DERIVADOS

	Grasa total (g/100g)	*Colesterol (mg/100g)*
Leche entera	3,7	12,3
Leche desnatada	1,6	5,2
Leche condensada	7,	24,8
Yogurt	3,7	12,2
Queso mantecoso	28,8	
Queso camembert	12,5	38
Queso cheddar	32,2	100
Queso azul	29,8	88
Queso emmental	29,7	92
Queso gruyere	32,3	
Queso gouda	29,2	114
Queso roquefort	30,6	
Queso parmesano	25,8	68
Queso de bola	25	
Queso de cabrales	33	
Queso manchego fresco	25,4	
Queso manchego curado	32	
Queso burgos	11	
Cuajada, Requesón	4	
Nata	48,2	
Natillas, flanes	4,2	

ACIDOS GRASOS DE LOS ALIMENTOS

El contenido en grasa total de los alimentos es importante puesto que es el principio inmediato más energético, y por tanto contribuye notablemente a potenciar el efecto hipercolesterolemiante de dichos alimentos. Sin embargo es de suma importancia la composición de dicha grasa puesto que es lo que diferencia a cada uno de ellos.

En la tabla VI se expone la composición de los ácidos de los diferentes grupos de alimentos. Con el fin de facilitar su lectura únicamente se expone el contenido de los AGS más hipercolesterolemiantes (butírico y la suma de mirístico y palmítico), así como de los AGM (representados únicamente por el ácido oleico) y de los AGP (de los w-

TABLA VI. COMPOSICION EN ACIDOS GRASOS (G/100 G) DE DIFERENTES ALIMENTOS

	Butírico	*Mirístico +palmítico*	*Oleico*	*Linoleico*	*Linolenico*	*Otros w-3*
Carnes magras		0,20-0,90	0,18-0,90	0,06-0,20	0,01-0,02	
Carnes grasas		2,00-2,70	1,90-3,60	0,09-0,50	0,06-0,20	
Pescado blanco		0,10-0,35	0,05-0,10	0,02-0,05	0,01-0,02	0,10-0,27
Pescado azul		0,50-1,70	0,50-1,70	0,08-0,40	0,05-0,20	0,60-3,00
Crustáceos, moluscos		0,07-0,40	0,06-0,09	0,01-0,06	0,01-0,04	0,05-0,30
Leche entera	0,12	1,40	0,94	0,09	0,06	
Leche desnatada	0,05	0,65	0,38	0,06	0,03	
Yogurt	0,13	1,40	0,93	0,09	0,06	
Quesos	0,50-1,10	3,00-10,00	3,00-8,00	0,25-0,65	0,14-0,40	

6 sólo se expone el ácido linoleico, y de los w-3 el ácido linolénico, aunque los alimentos ricos en otros w-3 se expone la cantidad total de ellos). No se aporta datos de otros AGS menos hipercolesterolemiantes (como el ácido laurico) o neutros (ácido esteárico y acidos grasos de cadena mayor a 20 carbonos). Tampoco se aporta datos de ácidos grasos trans. A pesar de estas salvedades, puede destacarse:

- Las carnes magras tienen cantidades relativamente bajas de acidos mirístico y palmítico, aunque son el doble de las aportadas por el pescado blanco.

- Las carnes grasas contienen gran cantidad de acidos mirístico y palmítico. Junto con los quesos son los alimentos que contienen mayor cantidad de dichos acidos. Dichas cantidades pueden incrementarse en gran medida si la carne lleva adherida grasa intermuscular (que contiene 70 g de grasa/100 g) o grasa subcutánea (90 9 de grasa/100 g).

TABLA VII. COMPOSICION EN ACIDOS GRASOS (G/100 G) DE ACEITES VEGETALES

	Saturados				*Monoinsaturado*	*Poliinsaturados*	
	Laurico	*Mirístico*	*Palmítico*	*Esteárico*	*Oleico*	*Linoleico*	*Linolénico*
Maíz		0,6	10-14	2,4	31,1	50,0	0,9-1,6
Girasol		0,1	5,8-6,2	4,8-6,3	21,9-33	52-60,2	0,5
Pepita de uva			5,9	3,0	16,2	65,6	0,4
Soja	0,1	0,2	9,5	3,4	20,1-25	53,4	7,6
Oliva			10,8-12	2,4	71,7	8,0-11	0,9
Coco	45,0	17,2	8,6	2,4	6,7	1,4	
Palma	0,2	0,9	40,5	4,6	37,4-43,3	8,4-10,5	0,5

Hay que resaltar que el contenido en ácidos grasos de algunos animales se aparta de la media. Así el conejo o la liebre tienen igual proporción de AGS pero contienen mayor cantidad de AGP: 0,84 g /100 g de ácido linoleico y 0,40 g/ 100 g de ácido linolénico.

- Los pescados, sobre todo los azules contienen una apreciable cantidad de acidos w-3, y constituyen prácticamente los únicos alimentos que los aportan en una dieta habitual.

- Los crustáceos y moluscos tienen cantidades muy bajas de AGS y aportan asimismo acidos w-3.

- La leche de vaca entera contiene gran cantidad de AGS y es relativamente pobre en AGP. Dado que el consumo de leche en España es 383 ml/persona/día[4] debe valorarse la recomendación de la ingesta de leche desnatada para toda la población adulta.

- Los quesos, especialmente los cremosos, son una fuente muy importante de AGS. Afortunadamente se consumen en cantidades más bajas

(25-30 g/ración) que otros alimentos (carne 100-120 g/ración). Debe recomendarse la utilización de los quesos menos grasos y en cantidades reducidas.

Los productos de bollería y pastelería, de alto consumo en la poblacion infantil, constituyen una fuente importante de AGS. Los trabajos de Vázquez y cols.[5] y de Rubio y cols.[6] han demostrado que la grasa de diferentes tipos de magdalenas está constituida entre el 20-45% por AGS; en otros productos de pastelería (hojaldre, palmera, cobertura de cho colate, croissant, etc) los AGS varían entre el 50-95% del total de grasa. El tipo habitual de grasas utilizadas procede de aceites de palma, palmiste y coco. Asimismo tienen gran cantidad de colesterol.

Los aceites vegetales, junto con mantequilla y margarinas, constituyen otra de las fuentes de grasa en la alimentación.

La composición de los aceites (Tabla VII) varía considerablemente. De manera general puede decirse que los aceites de maíz, girasol y pepita de uva son buenas fuentes de ácido linoleico. El aceite de soja se asemeja a los anteriores pero con la particularidad de que es una excelente fuente de ácido linolénico. El aceite de oliva está constituido en más de dos terceras partes por ácido oleico, cuyas ventajas ya han sido comentadas; ademas, comparado con todos los anteriores, puede ser utilizado más tiempo en las frituras sin que aparezcan compuestos potencialmente tóxicos y precisa menor cantidad de reposición[7]. Por todo ello esta especialmente indicado su uso, sobre todo en los procesos culinarios.

Con respecto a las margarinas (Tabla VIII), su composición varía notablemente dependiendo de las grasas utilizadas en su elaboración.En cualquier caso contienen cantidades apreciables de ácido laurico, mirístico y palmítico. De confirmarse los datos ya comentados sobre la capacidad hipercolesterolemiante de los acidos grasos trans que contienen no debe recomendarse su utilización.

Debido al alto contenido en acidos butírico, laurico, mirístico y palmítico de la mantequilla (Tabla VIII) su consumo también puede ser reducido al máximo.

Estas grasas, especialmente los aceites, se utilizan fundamentalmente en los procesos culinarios. En España aproximadamente el 5% de la ingesta de grasa total procede de la grasa culinaria, lo cual es beneficioso puesto que permite muchas posibilidades de manipulación de la dieta[4].

TABLA VIII. COMPOSICION EN ACIDOS GRASOS (G/100 G) DE GRASAS SOLIDAS

	Saturados						*Monoinsaturado*	*Poliinsaturados*	
	Butírico	*MCT*	*Laurico*	*Miristico*	*Palmítico*	*Esteárico*	*Oleico*	*Linoleico*	*Linolénico*
Margarina* (aceites vegetales)		0,6	3,4	1,8	10,7	4,9	27,5	23,1	2,4
Margarina** (aceites vegetales y animales)			0,3	5,8	19,6	7,8	21,6	4,6	0,2
Mantequilla	3,2	3,6	2,8	10	26	12,1	25,1	2,3	1,4

**Margarina con aceites de origen vegetal exclusivamente.*
***Margarina con aceite de origen vegetal y animal.*

INDICE COLESTEROL/GRASA SATURADA DE LOS ALIMENTOS

En la tabla IX, tomada de Connor y cols.[8,9], se muestra el índice colesterolémico (C/S) de diversos alimentos. Este índice sirve para evaluar de manera rápida y precisa el contenido en AGS y colesterol de un alimento, Así como para poder comparar diferentes alimentos.

Dado que la ingesta excesiva de calorías es también hipercolesterolemiante, el índice C/S debe utilizarse conjunta mente con el aporte calórico de cada alimento. Teniendo en cuenta ambos factores puede calcularse dietas normocalóricas con un bajo índice C/S, y por tanto de bajo riesgo aterogénico. Así, en una dieta occidental típica (40% de calorías lipídicas, 14% grasa saturada) que aporte 2800 calorías, el índice C/S por día es de 69. Con el mismo aporte calórico total y disminuyendo el aporte de calorías grasas a 35% y grasa saturada a 10% el índice C/S por día desciende a 49, y con reducciones mayores, de grasa total a 25% y grasa satura da a 8%, el índice C/S diario desciende a 36. Estos datos dan idea de la utilidad eminentemente práctica del índice C/S.

TABLA IX.

Alimento	*Indice colesterol/grasa saturada*	*Calorías*
Por 100 g		
Pescado blanco	4	
Pescado azul	5	
Marisco	4-6	
Pollo (sin piel)	6	171
Ternera, cerdo, cordero:		
con 10% de grasa	9	214
con 20% de grasa	13	286
con 30% de grasa	18	381
Huevo (unidad)	14	82
Por 55 g:		
Aceites vegetales	8	530
Mayonesa	10	431
Margarinas blandas	10	432
Margarinas duras	15	432
Mantequilla	37	430
Por 240 ml:		
Leche entera	7	159
Leche desnatada (1%)	2	115
Por 100 g:		
Quesos	6-26	139-386
Por 141-214 g:		
Helados	13-34	272-684

BIBLIOGRAFIA

1. Andujar MM, Moreiras-Varela O, Gil F. Tablas de composición de alimentos. Instituto de Nutrición y Bromatología (C.S.I.C.). Madrid, 1990.
2. Paul AA, Southgate DAT. McCance and Widdowson's: The composition of Foods. 4 edition. Elsevier/North-Ho lland Biomedical Press. Amsterdam, 1978.

3. Scherz H, Senger F. Food Composition and Nutrition Tables 1989/90. 4º edition. Wissenschaftliche Verlagsge Sellschaft mbH Stuttgart, 1989.
4. Varela G, Moreiras O. Evolucion de la dieta española en relacion con las enfermedades cardiovasculares. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1990; **2**: 161-166.
5. Vázquez C, Matallana MC, Gutiérrez L, Orzaez MT, Díaz A, Vázquez J. Indice colesterol/grasa saturada de algunos productos de panadería. I Congreso Nacional Soc. Esp. Arteriosclerosis. Madrid, 1989.
6. Rubio MA, Quintana M, Cascio C, Rueda A, Avellaneda A, Gutiérrez JA. Contenido de grasa en productos de pastelería y bollería. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1991; **3** (supl. 2): 5.
7. Pérez-Camino MC, Márquez-Ruiz G, Dobegarnes MC. Alteración de grasas usadas en fritura. I. Comportamiento de aceites de oliva y girasol en freidoras domésticas. *Grasas y Aceites* 1987; **38**: 307-312.
8. Connor SL, Gustafson JR, Artaud-Wild SM y cols. The cholesterol/saturated-fat index: An indication of the hypercholesterolaemic and atherogenic potential of food. *Lancet* 1986; **1**: 1229-1232.
9. Connor WE, Connor SL. Dietary treatment of familial hypercholesterolemia. *Arterioósclerosis* 1989; **9** (suppl. I): 91-I-105.

7.1.2. DISLIPEMIAS.

- Protocolos AEP 2002.

Junta Directiva de la Asociación Española de Pediatría

Presidente: A. Delgado Rubio

Vicepresidente Hospitalario: Fernando A. Moraga Llop

Vicepresidente de Atención primaria: Juan Ruiz Canela

Secretaria general: I. Polanco Allué

Tesorero: Enrique Bernaola Iturbe

Director de Anales Españoles de Pediatría: E. González Pérez Yarza

Director página Web: Carlos Díaz Vázquez

Vocales de las Sociedades/Secciones:

Josep Cornellá i Canals
Enrique Galán Gómez
Ignacio Gómez de Terreros
Paloma Jara Vega
Santos Liñan Cortes
María A. Martín Mateos
Angel Nogales Espert
Pablo Sanjurjo

Vocales de las Sociedades Regionales:

J.M. Mauri i Puig
E. Doménech Martínez
J. López Muñoz
J. M. Martinón Sánchez
José A. López Soler
J. Quintana Álvarez
M. Adán Pérez
M. Casanova Bellido
M.A. Navajas Gutiérrez
C. Paredes Cencillo
Jose Mª del Valle
Mª José Lozano de la Torre

Los criterios y opiniones vertidos en estos Protocolos son responsabilidad de los coordinadores y autores de los mismos. Debido a que la Medicina es una ciencia en continua evolución, los autores y editores de esta obra recuerdan que los datos recogidos en los presentes Protocolos pueden no ser completos ni exactos. Por esto recomiendan a los usuarios de los mismos que contrasten la información con otras fuentes existentes y que presten una especial atención a los aspectos terapéuticos y a las dosis de los medicamentos.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida en medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información sin la autorización por escrito de la A.E.P.

© España 2002
Asociación Española de Pediatria
Depósito Legal: BI-1498-00

PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS
DE GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA Y NUTRICIÓN EN PEDIATRÍA
Coordinador general: Prof. Alfonso Delgado Rubio.

Tomo 5

GASTROENTEROLOGÍA

Coordinadora: Dra. Lucrecia Suárez Cortina

Temas:

1.- Alergia e intolerancia a la proteína de la leche de vaca (Ramón Tormo) 11
2.- Diarrea aguda (Enriqueta Román Riechmann y Josefa Barrio Torres) 19
3.- Diarrea crónica (Eduardo Sierra Pérez y Javier Álvarez-Coca González) 27
4.- Dolor abdominal recurrente (Antonio Pereda Pérez, Ignacio Manrique Martínez y María Pineda Güil) 37
5.- Enfermedad celíaca (Isabel Polanco y Carmen Ribes) 47
6.- Enfermedad de Hirschsprung (Julio de Manueles Jiménez) 55
7.- Enfermedad inflamatoria intestinal (E. Medina Benítez, G. Prieto Bozano, M.F. Rodríguez Reynoso y L. Suárez Cortina) 63
8.- Estreñimiento y encopresis (Francisco Sánchez Ruiz, Francisco Javier Gascón Jiménez y Jesús Jiménez Gómez) 73
9.- Evaluación del niño con fallo de medro (Alfonso Barrio Merino y Carmen Calvo Romero) 89
10.- Fibrosis quística (Héctor Escobar y Amaya Sojo) 99
11.- Gastritis. Ulcus gástrico y duodenal (Mª Luz Cilleruelo y Mª José Rivero) . . 111
12.- Hemorragia digestiva alta en el niño (María Dolores García Novo y Miguel Calabuig) 119
13.- Hemorragia digestiva baja (José Manuel Ramos Espada y Cristina Camarero Salces) 125

14.- Infección por *Helicobacter pylori* en niños (Mayra Perdomo y Mª José Martínez) 135

15.- Ingesta de cáusticos (Adolfo Bautista Casasnovas y Federico Argüelles Martín) 141

16.- Ingesta de cuerpos extraños (Carlos Maluenda Carrillo y Vicente Varea Calderón) 153

17.- Manejo del niño vomitador (Eduardo Ramos Polo y Carlos Bausoño García) 157

18.- Pancreatitis en el niño (P. Vilar Escrigas y J.I. García Burriel) 163

19.- Reflujo gastroesofágico (Honorio Armas Ramos y Juan Pablo Ferrer González) 175

HEPATOLOGÍA

Coordinadora: Dra. Paloma Jara Vega

Temas:

1.- Colestasis en el lactante (Esteban Frauca Remacha) 191

2.- Conducta ante la hepatitis por el VHC (Ángela De la Vega Bueno y Esteban Frauca Remacha) 203

3.- Conducta ante la hepatitis crónica B (Loreto Hierro Llanillo) 213

4.- Hepatopatía aguda (Dámaso Infante Pina y Margarita Pich Rosal) 223

5.- Hepatosplenomegalia (Carolina Gutiérrez Junquera y Pilar Pavón Belinchón) . 229

6.- Hipertensión portal (Carmen Camarena Grande) 241

7.- Indicaciones del trasplante hepático pediátrico (Carmen Díaz Fernández y Paloma Jara Vega) 253

8.- Litiasis biliar (Ángel José Carbajo Ferreira) 263

9.- Manejo del niño con hepatopatía crónica (Carlos Sierra Salinas) 269

10.- Profilaxis de las hepatitis virales (P. Codoñer Franch) 279

11.- Síndrome de Reye: fracaso mitocondrial hepático agudo con encefalopatía. Etiología metabólica (M. Martínez-Pardo y F. Sánchez Valverde) 287

NUTRICIÓN

Coordinadora: Dra. Lucrecia Suárez Cortina

Temas:

1.- Alimentación del adolescente (Diana Madruga Acerete y Consuelo Pedrón Giner) 303

2.- Alimentación del lactante sano (Aurora Lázaro Almarza y Juan F. Marín-Lázaro) 311

3.- Alimentación del preescolar y escolar (Luis Peña Quintana) 321

4.- Dislipemias (Jaime Dalmau) 329

5.- Nutrición enteral (Rosa A. Lama More) 333

6.- Nutrición parenteral (José Manuel Moreno Villares y Pilar Gomis Muñoz) . . . 343

7.- Obesidad (Luis A. Moreno Aznar y José E. Olivera) 353

8.- Trastornos de la conducta alimentaria (Nilo Lambruschini y Rosaura Leis) . . 361

9.- Valoración del estado nutricional (Cecilia Martínez Costa y Consuelo Pedrón Giner) 375

4

Dislipemias

Jaime Dalmau

Introducción

El colesterol y los triglicéridos son lípidos insolubles en agua que son transportados en sangre unidos a unas proteínas (apoproteínas) formando unas macromoléculas llamadas lipoproteínas. Su concentración sanguínea viene determinada fundamentalmente por factores genéticos y dietéticos; otros factores ambientales que influyen son el ejercicio físico y el tabaquismo.

Las alteraciones en las concentraciones de estas macromoléculas se denominan dislipemias o dislipoproteinemias. Su importancia clínica radica en la demostrada relación entre las dislipemias, fundamentalmente la hipercolesterolemia, y el desarrollo de la aterosclerosis. Éste es un proceso que empieza en la infancia con la aparición de las estrías lipídicas en la pared arterial, que puede progresar en la adolescencia y juventud con el desarrollo de las placas de ateroma, y que se expresa clínicamente en adultos con la obstrucción arterial, la cual ocasiona enfermedad cardiovascular (ECV), cerebrovascular o vascular periférica. Dado que este proceso es la principal causa de morbi-mortalidad en los países desarrollados, su prevención debe iniciarse cuando se inicia el proceso, es decir, en la edad pediátrica. Para ello debe definirse los niveles de colesterol total (C-total) y de baja densidad (C-LDL) adecuados y patológicos, identificar a los niños y adolescentes de riesgo y establecer unas normas preventivas y terapéuticas.

Clasificación de las concentraciones de C-total y C-LDL en base a su riesgo aterogénico

Se define hipercolesterolemia cuando las concentraciones de C-total y C-LDL son superiores al percentil 95: C-total ≥ 200 mg/dl y C-LDL > 130 mg/dl. (Dado que existen notables diferencias en las concentraciones de lípidos sanguíneos según edad y sexo durante las dos primeras décadas de la vida, así como entre los diferentes países, las cifras que se citan de percentiles se han redondeado para que sean más fáciles de recordar).

Para evaluar el riesgo de ECV en función de los niveles de C-total y C-LDL, el Programa Nacional de Educación en Colesterol de EE.UU. ha propuesto la siguiente clasificación para niños y adolescentes con antecedentes familiares de hipercolesterolemia o ECV precoz:

	C-total (mg/dl)	C-LDL (mg/dl)
Aceptable	< 170	< 110
Límite	170-199	110-129
Alto	≥ 200	≥ 130

Para la determinación del colesterol total no se precisa ayuno. Para la determinación de C-LDL, colesterol de alta densidad (C-HDL) y triglicéridos se requiere ayuno de 12 horas.

Identificación de población pediátrica de riesgo aterogénico

No se recomienda cribado *(screening)* en la población general. Sólo debe realizarse en niños mayores de 2 años y adolescentes en los que exista:

a) Arteriosclerosis coronaria comprobada en padres o abuelos menores de 55 años, o que hayan padecido *angor*, infarto de miocardio o enfermedad vascular cerebral o periférica.

b) Padres con C-total ≥ 240 mg/dl.

c) En cualquier caso, sobre todo si no se dispone de historia familiar, el pediatra debe valorar el realizar cribado si existe una dieta muy desequilibrada mantenida durante largos periodos, o existen otros factores de riesgo: tabaquismo, hipertensión, obesidad, diabetes y/o sedentarismo.

Pauta diagnóstica

A los niños y adolescentes en los que esté indicado el cribaje por la historia familiar se debe determinar el C-total, y si éste es inferior a 200 mg/dl se les debe repetir el estudio analítico cada 5 años, dado que son población de riesgo. Si la concentración de C-total es superior a 200 mg/dl, se debe repetir el análisis en condiciones estandarizadas (con dieta normal, tras 12 horas de ayuno) con determinación de C-HDL, C-LDL, triglicéridos y, si es posible, apoproteínas B y AI. Si el C-LDL es inferior a 110 mg/dl, se debe controlar analíticamente cada 5 años. Si el C-LDL está entre 110 y 129 mg/dl, se debe prescribir una dieta en fase 1 y controlar anualmente, y si es superior a 130 mg/dl, se debe revaluar al paciente excluyendo otras causas de hipercolesterolemia (hipotiroidismo; consumo de alcohol; medicamentos: contraceptivos, corticoides, anabolizantes, etc; otras enfermedades que cursan con hipercolesterolemia suelen dar sintomatología evidente de la enfermedad primaria y la hipercolesterolemia no es el principal problema: diabetes, hepatopatías, síndrome nefrótico, etc.). Una vez confirmado que se trata de una hipercolesterolemia primaria, se debe diagnosticar la enfermedad causante de la misma, lo cual es muy importante puesto que el riesgo de arteriosclerosis y ECV es diferente para cada enfermedad. Las enfermedades más frecuentes que cursan con hipercolesterolemia primaria detectables en la edad pediátrica son:

— Hipercolesterolemia familiar heterocigota. Es autosómica dominante, con riesgo elevado de enfermedad vascular. Su diagnóstido requiere C-LDL del paciente y de uno de los progenitores en percentil mayor de 98 (aproximadamente ≥ 150 y ≥ 170 mg/dl, respectivamente), y otro familiar (tíos, abuelos) con C-Total > 300 mg/dl y/o antecedentes de *angor* o infarto de miocardio.

— Hiperlipemia familiar combinada. Herencia mendeliana dominante, con expresión incompleta en la infancia. Riesgo aumentado de enfermedad vascular, aunque menor que en caso anterior. Su diagnóstico requiere C-LDL y triglicéridos en percentil mayor de 95 (aproximadamente > 130-140 mg/dl, y > 110 mg/dl, respectivamente), pudiendo estar ambos elevados, o sólo uno de estos parámetros, y pudiendo ir cambiando este patrón. Las lipoproteínas de uno de los progenitores deben tener igual comportamiento (C-LDL y triglicé-

ridos superiores a 160 y 170 mg/dl, respectivamente). Suele haber historia familiar de obesidad, diabetes no insulino-dependiente o gota.

— La hiperapobetalipoproteinemia, caracterizada por apoproteína B en el paciente y en un progenitor en percentil mayor de 90 (aproximadamente > 105 mg/dl), con lípidos plasmáticos < percentil 90, puede ser un subgrupo de la hiperlipemia familiar combinada.

— Hipercolesterolemia poligénica. Es la más frecuente de las hipercolesterolemias primarias y la de riesgo menos elevado. Se caracteriza por C-LDL discretamente elevado, mayor de 130 mg/dl, con padres y hermanos con concentraciones similares (agregación familiar).

Tratamiento de las hipercolesterolemias primarias

Recomendaciones dietéticas

Tras el diagnóstico debe instaurarse dieta fase 1, cuyas características no difieren de las de una dieta prudente recomendable para toda la población pediátrica sana: calorías adecuadas para mantener el crecimiento; aporte lipídico del 30% de las calorías totales, ácidos grasos saturados <10%, poliinsaturados hasta el 10% y el resto como monoinsaturados; aporte de colesterol ≤100 mg/1.000 calorías; fibra dietética, 8-28 g (dependiendo de la edad).

Dadas las características de la dieta actual de la población española, las recomendaciones a realizar son: 1º) disminuir la ingesta total de grasa (disminuir consumo de carne, embutidos, mantequilla/margarina, quesos cremosos, etc.); 2º) aumentar la calidad de la grasa consumida (aumentar aporte de pescados, aceite de oliva); 3º) disminuir consumo de colesterol (disminuir aporte de huevos, vísceras y bollería industrial).

Tras 3-6 meses debe repetirse el estudio analítico inicial, y si la concentración de C-LDL sigue siendo patológica, valorar dieta fase 2, que difiere de la anterior en el aporte de ácidos grasos saturados (<7%) y de colesterol (<200 mg/día). A efectos prácticos se deben extremar las medidas de la dieta en fase 1en lo referente a alimentos ricos en grasa saturada (utilizar alimentos lácticos desnatados, carnes magras, pollo sin piel, procesos culinarios sencillos, etc.), así como restringir los alimentos ricos en colesterol (yemas, vísceras, etc.).

Los pacientes que reciben este tipo de dietas deben ser controlados por su pediatra, dado que las dietas con relativo bajo aporte de grasas pueden ser hipocalóricas para un determinado paciente, y por tanto enlentecerse el crecimiento y/o ocasionar deficiencias de determinados nutrientes (p. ej., vitaminas liposolubles).

Tratamiento farmacológico

Si tras un mínimo de 6-12 meses con tratamiento dietético la concentración de C-LDL es superior a 190 mg/dl, o a 160 mg/dl y además existen otros dos factores de riesgo, debe valorarse el tratamiento farmacológico. Dada la poca experiencia pediátrica en este tipo de tratamiento, el paciente debe ser evaluado individualmente, y con el máximo de datos, por lo que es recomendable la realización de apoproteína E, lipoproteína (a), insistir en otros factores que pueden haber pasado desapercibidos (consumo de alcohol, contraceptivos, tabaquismo...), etc., además de los factores de riesgo clásicos (historia familiar de enfermedad vascular precoz, hipertensión, obesidad, C-HDL <35 mg/dl, diabetes, sedentarismo).

Se recomienda no iniciar tratamiento farmacológico antes de los 10 años, aunque cada caso debe ser valorado individualmente. Las resinas quelantes de ácidos biliares son el fármaco con el que se tiene mayor experiencia, siendo la dosis dependiente de la concentración de C-LDL. Actualmente ya existen estudios pediátricos con estatinas, que muestran una mayor eficacia y mejor tolerancia que las resinas, y sin efectos secundarios a corto plazo.

Referencia de un paciente a un centro especializado

Debe realizarse en pacientes con C-LDL mayor de 150-160 mg/dl tras tratamiento dietético en los que exista: a) historia familiar positiva importante (*angor*, infarto, enfermedad vascular cerebral o periférica en padres o abuelos menores de 55 años); b) patrón lipoproteico cambiante; c) indicación de tratamiento farmacológico; d) coexistencia de dos o más factores de riesgo (citados anteriormente); e) posibilidad de que se trate de una hipercolesterolemia secundaria, para estudio.

Hay que recordar que entre el 20% y el 40% de adultos con arteriosclerosis no tienen ninguno de los factores de riesgo clásicos, y que se están describiendo "nuevos" factores de riesgo como la homocisteína, fibrinógeno, PAI-1, alteraciones hemorreológicas, etc. Alguno de estos factores ya son detectables en niños, y su presencia en niños hipercolesterolémicos puede conferir un mayor riesgo. Por ello podría estar indicado su investigación en pacientes con historia familiar grave o para ayudar a decidir un tratamiento farmacológico.

Bibliografía

1. Ballabriga A, Tojo R (coordinadores), Moya M, Rodríguez J, Pocoví M, Dalmau J. Lípidos en Pediatría. Conferencia de Consenso. An Esp Pediatr 1998 (supl. 118).
2. Committe on Nutrition. American Academy Pediatrics: Cholesterol in childhood. Pediatrics 1998; 101: 141-147.
3. Dalmau J, Montero C, Bretó M. Dificultad del tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia familiar heterocigota en pacientes pediátricos. An Esp Pediatr 1994; 40: 209-214.
4. Dalmau J. Dieta y arteriosclerosis. Monografías de Nutrición Clínica. Ediciones Ergón, Madrid, 1997.
5. Dalmau J. Nuevos factores de riesgo cardiovascular detectables en la edad pediátrica. An Esp Pediatr 2001; 54 (supl. 3): 4-8.
6. ESPGAN Committee on Nutrition: Childhood diet and prevention of coronary heart disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994; 19: 261-269.
7. Liacouras LA, Tershakovec AM, Cortner JA. Hyperlipidemia. En: Walker JA, Watkins JB (eds.). Nutrition in Pediatrics. 2nd edition. Hamilton, BC Decker Inc Pu, 1997; 619-631.
8. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics 1992; 89: 525-583.
9. Ose L, Tonstad S. The detection and management of dyslipidaemia in children and adolescents. Acta Paediatr 1995; 84: 1213-1215.
10. Ramo MJ, Moreno LA, Sarría A, Celma MT, Lázaro A, Viver A et al. Efecto de los fenotipos de la apolipoproteína E en la respuesta al tratamiento dietético en niños con hipercolesterolemia. An Esp Pediatr 1999; 51: 262-266.
11. Sarría A, Martín MT, Lomba B, Moreno LA, Lázaro A, Bueno M. Determinantes del perfil lipídico en niños y adolescentes asistidos en una consulta de lípidos. Importancia de la dieta, composición corporal y actividad física. An Esp Pediatr 1997; 47: 357-362.
12. Sprecher DL, Daniels SR. Rational approach to pharmacologic reduction of cholesterol levels in children. J Pediatr 1996; 129: 4-7.

7.1.3. INFLUENCIA DE LA NUTRICIÓN PEDIÁTRICA EN LA SALUD DEL ADULTO.

- En Gil A (Ed). Tratado de Nutrición. Tomo 14. Madrid Acción Médica 2005 pgs. 555-576.

Tratado de Nutrición

Editor: Ángel Gil Hernández

Tomo III

Nutrición Humana en el Estado de Salud

Coeditores

Emma Camarero González
Jesús Manuel Culebras Fernández
Javier González Gallego
Miguel León Sanz

Índice de autores

Andrés Carvajales, Pedro
Profesor titular del Departamento de Química Analítica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

Argente Oliver, Jesús
Catedrático de Pediatría. Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Arredondo Olguín, Miguel
Profesor asistente. Laboratorio de Micronutrientes. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago de Chile

Castillo Durán, Carlos
Profesor titular. Laboratorio de Micronutrientes. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago de Chile

Fernández Fernández, José Miguel
Profesor titular del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Granada

Fontana Gallego, Luis
Profesor titular del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Gálvez Peralta, Julio
Profesor titular del Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Garaulet Aza, Marta
Profesora titular del Departamento de Fisiología. Facultad de Biología. Universidad de Murcia

Gil Hernández, Ángel
Catedrático del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Gil Hernández, Fernando
Profesor titular de Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada

Gómez Capilla, José Antonio
Catedrático del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Granada

Gómez Llorente, Carolina
Licenciada en Ciencias Químicas y Becaria de Investigación. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Granada

Hernández Rodríguez, Manuel
Catedrático del Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Jiménez Valera, María
Profesora titular del Departamento de Microbiología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

López Novoa, José Miguel
Catedrático del Departamento de Fisiología y Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca

Mañas Almendros, Mariano
Catedrático del Departamento de Fisiología, Instituto de Nutrición y Tecnología

de Alimentos (INYTA). Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Martínez Augustin, Olga
Investigadora del Programa Ramón y Cajal de la Universidad de Granada y el Ministerio de Ciencia y Tecnología. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Martínez Cayuela, Marina
Profesora titular del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Martínez de Victoria Muñoz, Emilio
Catedrático del Departamento de Fisiología, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos (INYTA). Facultad de Ciencias. Universidad de Granada

Martínez Hernández, José Alfredo
Catedrático de Nutrición y Bromatología. Departamento de Fisiología y Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad de Navarra

Mena Valverde, María del Carmen
Doctora en Farmacia y Magíster en Nutrición. Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

Muñoz Hoyos, Antonio
Profesor titular del Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada

Navarro Alarcón, Miguel
Profesor titular del Departamento de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Ochoa Herrera, Julio José
Investigador del Programa Ramón y Cajal. Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos (INYTA). Departamento de Fisiología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Olivares Grohnert, Manuel
Profesor titular del Laboratorio de Micronutrientes. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago de Chile

Ortega Anta, Rosa María
Profesora titular y Secretaria del Consejo de Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

Ortega de la Torre, María de los Ángeles
Investigadora del Programa Ramón y Cajal. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Pérez Llamas, Francisca
Profesora titular del Departamento de Fisiología. Facultad de Biología. Universidad de Murcia

Portillo Baquedano, María del Puy
Profesor titular de Nutrición y Dietoterapia. Área de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco. Vitoria

Puerta Fernández, Víctor
Doctor en Farmacia. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Índice de autores

Quiles Morales, José Luis
Investigador del Programa Ramón y Cajal de la Universidad de Granada y el Ministerio de Ciencia y Tecnología. Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos (INYTA). Departamento de Fisiología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Ramírez Tortosa, María del Carmen
Investigadora del Programa Ramón y Cajal de la Universidad de Granada y el Ministerio de Ciencia y Tecnología. Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos (INYTA). Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Rueda Cabrera, Ricardo
Jefe de Investigación Estratégica del Departamento de Investigación y Desarrollo. Abbott Laboratories. Granada

Ruiz-Bravo López, Alfonso
Catedrático del Departamento de Microbiología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Sáez Lara, María José
Doctora en Farmacia. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Sánchez de Medina Contreras, Fermín
Catedrático del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Sánchez Pozo, Antonio
Catedrático del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Suárez García, Antonio
Profesor titular del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Suárez Ortega, María Dolores
Catedrática del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Uauy Dagach-Imbarack, Ricardo
Profesor titular del Laboratorio de Micronutrientes. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago de Chile. Profesor de Nutrición y Salud Pública del London School of Hygiene and Tropical Medicine. Universidad de Londres

Valenzuela Bonomo, Alfonso
Laboratorio de Lípidos y Antioxidantes. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago de Chile

Varela Moreiras, Gregorio
Catedrático de Nutrición y Bromatología. Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universidad San Pablo-CEU. Madrid

Varela Mosquera, Gregorio
Catedrático Emérito de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Presidente de la Fundación Española de la Nutrición

Vargas Morales, Alberto
Catedrático del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Yago Torregrosa, María Dolores
Investigadora del Departamento de Fisiología. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INYTA). Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Zamora Navarro, Salvador
Catedrático del Departamento de Fisiología. Facultad de Biología. Universidad de Murcia

Zarzuelo Zurita, Antonio
Catedrático del Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

3.18. Influencia de la nutrición pediátrica en la salud del adulto

Jaime Dalmau Serra ■ Isidro Vitoria Miñana

Capítulo 3.18.

Influencia de la nutrición pediátrica en la salud del adulto

1. Introducción

2. Dieta y enfermedades del adulto

3. Aterosclerosis
- 3.1. Concepto
- 3.2. Factores de riesgo de aterosclerosis
- 3.3. Medidas nutricionales pediátricas para la prevención de la aterosclerosis

4. Osteoporosis
- 4.1. Concepto
- 4.2. Factores de riesgo de osteoporosis
- 4.3. Medidas nutricionales pediátricas para la prevención de la osteoporosis

5. Hipertensión arterial
- 5.1. Concepto
- 5.2. Factores de riesgo de hipertensión
- 5.3. Medidas nutricionales pediátricas para la prevención de la hipertensión

6. Caries dental
- 6.1. Concepto
- 6.2. Factores de riesgo de caries dental
- 6.3. Medidas pediátricas para la prevención de la caries dental
  - 6.3.1. Recomendaciones dietéticas
  - 6.3.2. Higiene dental
  - 6.3.3. Suplementos de flúor sistémico
  - 6.3.4. Otros suplementos de flúor tópico

7. Obesidad
- 7.1. Concepto
- 7.2. Factores de riesgo de obesidad
- 7.3. Medidas nutricionales pediátricas para la prevención de la obesidad

8. Diabetes mellitus tipo 2
- 8.1. Concepto
- 8.2. Medidas preventivas pediátricas de la diabetes mellitus tipo 2

9. Cáncer

10. Enfermedad hepatobiliar

11. Otras enfermedades

12. Origen fetal de enfermedades del adulto

13. Recomendaciones dietéticas en la infancia para la prevención de enfermedades en el adulto

14. Resumen

15. Bibliografía

16. Enlaces web

Objetivos

- Conocer por qué se relaciona la nutrición pediátrica con la salud del adulto.
- Exponer las bases fisiopatológicas de la aterosclerosis, la osteoporosis, la hipertensión, la caries dental y la diabetes mellitus tipo 2 como enfermedades y problemas de origen pediátrico.
- Conocer los factores dietéticos y nutricionales que pueden favorecer el desarrollo de determinados tipos de cáncer y de enfermedades hepatobiliares, así como el posible origen pediátrico de la diabetes mellitus tipo 1.
- Mostrar las medidas pediátricas nutricionales para efectuar la prevención primaria de las citadas enfermedades.
- Comprender la hipótesis del origen fetal de la aterosclerosis, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 del adulto.

1. Introducción

La nutrición en Pediatría ha ido evolucionando desde los inicios del siglo XX hasta la actuaslidad. Hace 100 años existía una patología nutricional importante, constituida en sus formas agudas por procesos diarreicos que muy frecuentemente evolucionaban hacia formas crónicas de desnutrición, ya fuera energética (marasmo), proteica (kwashiorkor) o de micronutrientes (anemias, deficiencia de yodo, raquitismo, etc.). Por ello, la nutrición pediátrica en esos años tenía unas características eminentemente terapéuticas. Posteriormente, con el aumento del nivel socio-económico en las sociedades desarrolladas, fueron desapareciendo en gran medida estas enfermedades, por lo que las investigaciones se centraron en el conocimiento de la fisiopatología de los nutrientes, así como en sus requerimientos y metabolismo, lo que ha llevado a desarrollar una nutrición preventiva y a establecer unos patrones de crecimiento y desarrollo óptimos en niños y adolescentes.

En adultos, tras la II Guerra Mundial, diferentes estudios epidemiológicos demostraron que varias enfermedades degenerativas (aterosclerosis, osteoporosis, etc.) estaban relacionadas con factores dietéticos. Muchas de estas enfermedades, consideradas exclusivamente de adultos, muestran actualmente manifestaciones clínicas a edades más tempranas, lo que ha llevado a investigar su etiopatogenia, y se ha demostrado que algunas de ellas se inician en edad pediátrica, aunque sus manifestaciones clínicas sólo ocurran en periodos más tardíos de la vida. Y en esta línea de investigación, en los últimos 15 años diversos estudios epidemiológicos han mostrado que la nutrición fetal, reflejo de la nutrición materna, puede tener influencia en el desarrollo de ciertas enfermedades degenerativas. Es por ello por lo que en Pediatría debe llevarse a cabo la detección de personas con riesgo de padecer este tipo de enfermedades y la aplicación de las medidas preventivas, cuya exposición constituye el objetivo de este Capítulo.

2. Dieta y enfermedades del adulto

El *Food and Nutrition Board* del *National Research Council* de EE UU, tras valorar numerosos estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos, ha establecido que los factores dietéticos son un factor de riesgo para las siguientes enfermedades: aterosclerosis, osteoporosis, hipertensión, caries dental, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, ciertos tipos de cáncer y algunas enfermedades hepato-biliares **(Tabla 1)**. La epidemiología nutricional, como ciencia que estudia las relaciones entre la dieta y la salud de determinada población, ha puesto de manifiesto que ciertos patrones de dieta se asocian a la aparición de los síntomas de las enfermedades citadas. Dado que la epidemiología tiene sus limitaciones, ha sido necesario que estudios experimentales (absorción y biodisponibilidad de los nutrientes contenidos en la dieta, fisiopatología de las enfermedades, etc.) y clínicos (aparición precoz de la sintomatología, o su retraso o prevención con determinadas dietas, asociados a determinados marcadores bioquímicos, tanto en animales de experimentación como en modelos humanos) demostraran la relación causal dieta-enfermedad. Los conocimientos crecientes aportados por la investigación en la patogenia de estas enfermedades han demostrado que el inicio de la aterosclerosis, osteoporosis, hipertensión, caries, obesidad y diabetes mellitus tipo 2 se puede producir en la infancia e incluso en el periodo fetal. La expresión clínica de estas enfermedades está condicionada por factores genéticos modulados por factores ambientales, de los cuales la dieta es uno de los más importantes.

Tabla 1. ENFERMEDADES RELACIONADAS CON FACTORES DIETÉTICOS

- Aterosclerosis
- Osteoporosis
- Hipertensión
- Caries dental
- Obesidad
- Diabetes mellitus tipo 2
- Cánceres digestivos
- Enfermedades hepatobiliares

Aunque no es posible diferenciar la importancia de los factores genéticos respecto a los ambientales, ni en qué proporción la modificación de los patrones dietéticos-nutricionales puede retrasar las manifestaciones clínicas de cada enfermedad, los conocimientos actuales apoyan la hipótesis de que es en la edad pediátrica cuando hay que iniciar las medidas nutricionales que permitan disminuir la incidencia en el adulto de las enfermedades citadas.

3. Aterosclerosis

3.1. Concepto

La aterosclerosis es un proceso patológico de las arterias coronarias, cerebrales, aorta, iliacas y femorales, responsables de la enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, angina de pecho y muerte súbita), apoplejía o accidente cerebrovascular (hemorragia, trombosis e infarto), aneurisma aórtico y/o enfermedad vascular periférica. Esquemáticamente y desde el punto de vista anatomopatológico, las lesiones en las arterias se caracterizan en su fase inicial por el depósito subendotelial de lipoproteínas que son fagocitadas por macrófagos, formando las llamadas células espumosas y que constituyen las estrías lipídicas. Si esta lesión avanza, junto a las células espumosas aparecen células musculares envueltas por una caperuza fibrosa constituida por fibras de colágeno y reticulares. Dicha lesión se denomina placa fibrosa. La progresión de ésta produce la lesión complicada caracterizada por su calcificación, trombosis, ulceración y hemorragia (*ver Capítulo 4.19*).

Estudios en necropsias han demostrado que las estrías lipídicas se encuentran en niños menores de 2-3 años e incluso en fetos, y son cada vez más frecuentes a partir de esta edad, siendo prácticamente constantes a partir de los 10 años independientemente de la raza, sexo y factores socioambientales. Estas lesiones no se consideran clínicamente peligrosas y pueden ser reversibles. A partir de la pubertad pueden transformarse en placas fibrosas, que es ya una lesión aterosclerótica que puede causar sintomatología clínica en las siguientes décadas de la vida, cuando la placa fibrosa se transforma en lesión complicada.

Asimismo, los mencionados estudios en necropsias efectuadas en niños y adolescentes han mostrado la relación entre las lesiones ateroscleróticas iniciales y las concentraciones elevadas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y disminuidas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) que tenían esos niños y adolescentes.

3.2. Factores de riesgo de aterosclerosis

La aterosclerosis es la enfermedad en que la interacción entre los factores genéticos y ambientales está mejor documentada. Las enfermedades monogénicas más frecuentes detectables en edad pediátrica que cursan con concentraciones sanguíneas elevadas de colesterol total y c-LDL son la hipercolesterolemia familiar y la hiperlipemia familiar combinada. La hipercolesterolemia poligénica es la expresión de las alteraciones en diferentes genes, cada una con un efecto adicional, y cursa también con concentraciones elevadas de c-LDL aunque de menor intensidad. Si a estos procesos se añaden una serie de factores ambientales, se iniciará en la infancia el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas antes citadas.

El principal factor ambiental que favorece el desarrollo de la aterosclerosis y, por tanto, de la enfermedad vascular precoz es el aumento de la concentración de c-LDL, que crea un flujo hacia su depósito subendotelial dependiente de varios factores, entre los que la oxidación de las partículas de c-LDL juega un papel primordial; por ello, las concentraciones sanguíneas de antioxidantes son asimismo un factor relevante. Ambos factores, aumento de la concentración de c-LDL y disminución de la de antioxidantes, son modificables en gran medida por la dieta. Otros factores ambientales que interactúan sobre el desarrollo de las lesiones vasculares iniciales de la ateroesclerosis y/o sobre las concentraciones de c-LDL, y por tanto en riesgo de enfermedad vascular precoz, se muestran en la **Tabla 2**, de acuerdo con el Programa Nacional de Educación sobre Colesterol en Niños y Adolescentes de EE UU.

Actualmente, se han descrito otros factores que intervienen en la génesis de la aterosclerosis, ya sea de manera predisponente o condicional, algunos de ellos ya identificados en la infancia. Entre ellos, está la hiperhomocisteína y la hipertrigliceridemia (modificables en parte con medidas dietéticas), y el aumento de la lipoproteína (a) y ciertas isoformas de la apoproteína E (dependientes de factores genéticos). La presencia de estos factores confiere un riesgo adicional de aterogénesis, siendo estos factores detectables en la infancia (*ver Capítulo 4.19*).

Tabla 2. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD VASCULAR PRECOZ

- Tabaquismo
- Hipertensión arterial
- Disminución del c-HDL
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Sedentarismo

3.3. Medidas nutricionales pediátricas para la prevención de la aterosclerosis

La aterosclerosis y su repercusión clínica en la enfermedad vascular constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en adultos en Europa. En España son la primera causa de mortalidad (34,5% del total de las muertes), tanto en varones como en mujeres. En adultos, se ha demostrado que la prevención primaria muestra un retraso en el inicio de los síntomas y modifica favorablemente el curso de la enfermedad. Puesto que la aterosclerosis se inicia en la infancia, existen suficientes datos que indican que la prevención primaria debe iniciarse en la edad pediátrica, desde los 2-3 años de edad, mediante dos tipos de estrategias, ya sea para la población general o para la de alto riesgo, la cual en Pediatría se identifica por los antecedentes en familiares (padres, tíos, abuelos) con enfermedad vascular precoz (antes de los 55 años de edad).

Las medidas preventivas nutricionales para la población pediátrica general son las siguientes:

a) Medidas dietéticas: asegurar un aporte calórico suficiente para mantener un crecimiento y desarrollo adecuado. Mantener una ingesta de grasas totales sobre el 30-35% del total de calorías, limitando la ingesta de ácidos grasos saturados (8-12%

del total calórico), ácidos grasos *trans*, colesterol (< 300 mg/dia), y de ácidos poliinsaturados (hasta el 10% del total calórico). Probablemente, no sea necesario limitar la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados. Recomendar el consumo de alimentos ricos en antioxidantes y fibra (verduras, hortalizas y frutas).

b) Otras medidas que afectan al estilo de vida. Sedentarismo, tabaquismo, así como el control periódico de peso para prevenir y en su caso tratar precozmente la obesidad, cuyo comentario escapa al contenido de este Capítulo.

En la población de riesgo estas medidas generales deben intensificarse, a la vez que deben controlarse otros factores de riesgo mayores (hipertensión, hiperinsulinismo) o predisponentes (hiperhomocisteinemia, hipertrigliceridemia, etc.).

4. Osteoporosis

4.1. Concepto

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una masa ósea baja y alteración de la microestructura del tejido óseo. El término de masa ósea hace referencia a la cantidad total del tejido óseo del organismo, el cual tiene un componente orgánico (fundamentalmente, fibras de colágeno y proteoglicanos) y un componente inorgánico (especialmente, las sales de hidroxiapatita, aunque existen otras sales como carbonato, etc.), representando éste un 70% del peso óseo. Más del 90-95% del calcio corporal y el 85% del fósforo corporal están en el tejido óseo, siendo su depósito el proceso de mineralización que se inicia en el feto y continúa a diferentes ritmos en la infancia y adolescencia. El pico de masa ósea se define como la cantidad de tejido óseo presente al terminar la maduración esquelética, poco después de terminada la pubertad, el cual permanece estable hasta la tercera década de la vida, en que comienza su pérdida a ritmo constante del 1% anual a partir del pico de masa ósea. El Consenso sobre Osteoporosis de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de EE UU establece que el pico de masa ósea es el factor más importante de riesgo de osteoporosis, y por tanto de fracturas, en el periodo de adulto. Aunque existen grandes variaciones individuales en el tiempo de alcanzar el pico de masa ósea, se sabe que, por lo menos el 90%, se adquiere hasta los 18 años de edad, siendo el 25% adquirido durante el periodo de aproximadamente 2 años que dura el brote puberal. Así pues, se considera que la prevención de la osteoporosis es un problema pediátrico (*ver Capítulo 4.33*).

4.2. Factores de riesgo de osteoporosis

En la **Tabla 3** se exponen los principales factores que influyen en la mineralización ósea. Los factores intrínsecos no son modificables y explican el 60-90% de la variabilidad de la masa ósea de la población normal. El resto de dicha variabilidad depende de factores nutricionales y de estilos de vida (actividad física, tabaquismo e ingesta de alcohol), los cuales pueden ser modificados a lo largo de la edad pediátrica.

Entre los factores nutricionales, el más importante es el calcio. Es necesario un consumo óptimo para maximizar y mantener el pico de masa ósea durante la edad pediátrica. En el momento del nacimiento el organismo tiene aproximadamente 30 g de calcio, y al alcanzar la edad adulta 1.300 g. Dado que el crecimiento longitudinal no es uniforme a lo largo de este periodo, las recomendaciones sobre sus necesidades varían notablemente para cada edad. La ingesta de calcio para mantener una óptima mineralización ósea sigue siendo controvertida, ya que existen pocos estudios que muestren una relación entre su ingesta durante los primeros años de la vida y el riesgo de osteoporosis en el adulto. Algunos de estos estudios parecen mostrar que los beneficios de ingestas altas de calcio sobre la masa ósea sólo se producen mientras se mantienen dichas ingestas, por lo que se ha cuestionado si estos beneficios se mantienen en edades posteriores. Sin embargo, los datos más recientes parecen demostrar que sí se mantienen dichos beneficios; de hecho, se ha comprobado que el consumo de leche (como prototipo de alimento rico en calcio) durante la infancia y adolescencia está directamente relacionado con el contenido mineral óseo en mujeres de 20 a 49 años de edad, y que su baja ingesta conlleva un riesgo dos veces mayor de sufrir fracturas osteoporóticas con respecto a los casos de ingesta elevada.

Tabla 3. FACTORES DETERMINANTES DE LA MINERALIZACIÓN ÓSEA

Factores intrínsecos

- Genéticos
- Raza
- Sexo
- Edad
- Factores hormonales: estrógenos, hormona paratiroidea

Factores extrínsecos

- Nutricionales:
  - Ingesta de calcio
  - Ingesta de vitamina D
  - Ingesta de proteínas
  - Otros componentes de la dieta: energía, fibra
- Ingesta de alcohol
- Tabaquismo
- Sedentarismo
- Exposición a la luz solar

Enfermedades

- Síndromes de malabsorción
  - Enfermedad celiaca
  - Enfermedad inflamatoria intestinal
  - Intolerancia a la lactosa
- Colelitiasis
- Insuficiencia renal crónica
- Trastornos del comportamiento alimentario
- Enfermedades del colágeno
- Parálisis cerebral
- Enfermedades endocrinológicas
  - Deficiencia de hormona de crecimiento
  - Hipertiroidismo
  - Hiperparatiroidismo

Tratamientos farmacológicos

- Corticoides
- Anticonvulsivantes

La vitamina D es fundamental para la absorción del calcio de la dieta. Durante el periodo de lactancia su ingesta suele ser óptima, dado que las fórmulas lácteas infantiles están suplementadas. Sin embargo, varios estudios epidemiológicos nacionales y extranjeros han demostrado que en edades posteriores, y especialmente durante la etapa de la adolescencia, su ingesta dietética es inferior a la recomendada, lo que afectaría a la absorción de calcio y elevar así el posterior riesgo de osteoporosis.

Otros nutrientes han sido valorados en relación con la mineralización ósea. Altas ingestas de proteínas, fósforo, sodio y cafeína pueden disminuir la absorción de calcio; pero, sin embargo, si la ingesta de calcio es adecuada, probablemente dichas altas ingestas no afecten al ulterior riesgo de osteoporosis.

4.3. Medidas nutricionales pediátricas para la prevención de la osteoporosis

Los requerimientos diarios de calcio, como nutriente más importante para prevenir la osteoporosis, no son exactamente conocidos. El *Food and Nutrition Board* de la Academia Nacional de las Ciencias de EE UU recomienda como "ingesta adecuada" cantidades algo inferiores a las del ya citado Consenso sobre Osteoporosis de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de EE UU **(Tabla 4)**; sin embargo, ambas recomendaciones reflejan la necesidad de ingestas de calcio superiores a recomendaciones previas. Dado que diferentes estudios españoles y extranjeros han mostrado bajas ingestas de calcio, al igual que de vitamina D, es importante conseguir los aportes recomendados mediante la ingesta de alimentos ricos en calcio. La leche y el yogur (120-130 mg/100 ml) y lácteos tipo cuajada (170-180 mg/100 ml) son alimentos ricos en calcio; ciertos pescados que pueden comerse enteros, como chanquetes, morralla, anchoas o sardinas en aceite, son también excelentes fuentes de calcio (300-1.000 mg/100 g); las verduras de hoja verde como las espinacas (120 mg /100 g), así como las legumbres (140 mg/100 g) son también ricos en calcio, aunque su biodisponibilidad es menor. A lo largo de toda la edad pediátrica deben recibirse 5 μg/día (200 UI/día) de vitamina D. El Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría recomienda que si no se ingiere calcio y vitamina D en la cantidad recomendada deben suplementarse farmacológicamente.

Estas medidas preventivas deben intensificarse en los pacientes que padecen enfermedades que predisponen a la osteoporosis.

Tabla 4. RECOMENDACIONES SOBRE INGESTA DE CALCIO EN PEDIATRÍA (mg/día)

Edad (años)	Ingesta adecuada[a]
0-0,5	210
0,5-1	270
1-3	500
4-8	800
9-13	1.300
14-18	1.300

Edad (años)	NIH[b]
0-0,5	400
0,5-1	600
1-5	800
6-10	800-1.200
11-18	1.200-1.500

[a] *Food and Nutrition Board. Report of Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary References Intakes. National Academy Press. Washington, 1997.*
[b] *National Institutes of Health. Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake.* JAMA *1994; 272: 1942-8.*

5. Hipertensión arterial

5.1. Concepto

Se define como hipertensión arterial (HTA) la cifra de presión arterial (PA) (sistólica o diastólica) superior al percentil 95 de la distribución de la PA para su edad y sexo. Cuando las cifras de PA se sitúan entre el percentil 90 y el 95 de dicha distribución se denomina PA elevada.

Esta definición implicaría que un 5% de la población infantil es hipertensa. Sin embargo, el diagnóstico de HTA debe hacerse con tres mediciones elevadas, separadas y consecutivas. Estas lecturas posteriores tienden a ser menores por la adaptación del niño al procedimiento de medida. De hecho, en la mayoría de cohortes de escolares la incidencia de HTA está entre el 1 y el 3%.

Las cifras de PA se expresan por edades y sexo, ajustándose para la talla. La raza influye mucho menos. Las tablas más empleadas son las del *National High Blood Pressure Education Program* de Estados Unidos, en las que el inicio de la quinta fase de Korotkoff (desaparición de sonidos) se usa para determinar la cifra de PA diastólica.

El cribado sistemático de HTA tiene un rendimiento detector bajo en preescolares y escolares, y aun menor si se expresa en términos de prevención de HTA en el adulto. Los niños tienden a persistir en su percentil de PA a lo largo de la infancia y adolescencia, pero no existen datos de correlación longitudinal (es decir, de seguimiento individual) a largo plazo. Los indicios apuntan a una gran variabilidad individual en relación con las prácticas de riesgo (dieta, actividad física, etc.). En cuanto a la detección precoz de HTA en la infancia, existe una gran variedad de recomendaciones en los múltiples grupos de expertos sobre el tema, según la prevalencia del problema en cada país. En España, el Programa de Actividades de Prevención y Promoción de la Salud recomienda realizar sistemáticamente dos tomas durante los primeros 15 años: la primera, entre los 3 y 6 años, y la segunda, a partir de los 11.

5.2. Factores de riesgo de hipertensión

En la infancia y adolescencia son numerosas las causas de HTA. La más común, sobre todo a partir de los 10 años, es la HTA primaria o esencial, como en los adultos. Hay, sin embargo, diferencias importantes según la edad. En neonatos, las causas más comunes son problemas renales (trombosis de la arteria renal, estenosis de la arteria renal) y la coartación de aorta. En el lactante y en el niño menor de 10 años, la causa más frecuente son las enfermedades del parénquima renal. A partir de los 10 años, la HTA primaria emerge como la más frecuente y va aumentando a medida que avanza la edad **(Tabla 5)**.

La mayoría de los casos de HTA esencial tienen sobrepeso u obesidad y una historia familiar de HTA. En estos niños debe descartarse una causa secundaria, por lo que debe realizarse una historia cuidadosa y un examen físico completo.

Tabla 5. CAUSAS DE LA HIPERTENSIÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Grupo de edad	Causa más común	Causas más raras
1-10 años	Enfermedad renal Coartación de aorta	Estenosis de la arteria renal Hipercalcemia Neurofibromatosis Feocromocitoma Hipertiroidismo Tumores neurogénicos Exceso de mineralcorticoides Otras HTA esencial (rara)
10 años-adolescencia	HTA esencial Enfermedad renal	Las anteriores

HTA: hipertensión arterial.

En la mayoría de los niños con HTA esencial con obesidad deben evaluarse otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (por electrocardiografía y/o ecocardiografía). En la **Figura 1** se indica un diagrama de flujo para valorar la actitud diagnóstica y terapéutica ante un niño hipertenso.

5.3. Medidas nutricionales pediátricas para la prevención de la hipertensión

Los valores de la PA en la infancia no son buenos predictores de las cifras que se alcanzarán en la vida adulta. No se conoce el valor predictivo de la HTA esencial en niños y adolescentes, ni si su tratamiento precoz modificará la morbilidad asociada a la HTA del adulto. Sin embargo, sí parece demostrada la efectividad a corto plazo del tratamiento no farmacológico de la hipertensión (con dieta y ejercicio).

Mientras es ampliamente aceptado que, ante una hipertensión esencial en la infancia asociada a obesidad, debe tratarse el exceso de peso para lograr una mejoría, no están tan claras otras medidas dietéticas. Así, la restricción de sal por debajo de los niveles considerados como adecuados sólo disminuye el porcentaje de HTA esencial en el subgrupo de adultos predispuestos genéticamente a padecer HTA esencial. Además, hay una gran variación en las cifras de valores de ingesta recomendada según los distintos comités de Nutrición. No obstante, actualmente se sigue recomendando estimular la elaboración de alimentos manufacturados con cantidades reducidas de sal común.

6. Caries dental

6.1. Concepto

La caries se caracteriza por una serie de complejas reacciones químicas y microbiológicas que acaban destruyendo el diente. Esta destrucción es el resultado de la acción de ácidos producidos por bacterias en el medio ambiente de la pieza dental. Clínicamente, la caries se caracteriza por el cambio de color, la pérdida de translucidez y la descalcificación de los tejidos afectos. A medida que el proceso avanza, se destruyen tejidos y se forman cavidades.

En España, más de la mitad de los niños mayores de 5 años la padecen. Afecta a la calidad de vida infantil, por producir dolor e infecciones que pueden desencadenar enfermedades sistémicas o la destrucción de la pieza dental.

La caries de las piezas de la dentición definitiva tienen una clara repercusión en la vida adulta, pues pueden producir complicaciones tales como dolor intenso, fractura dental, pérdida de piezas, gingivitis o absceso periodontal.

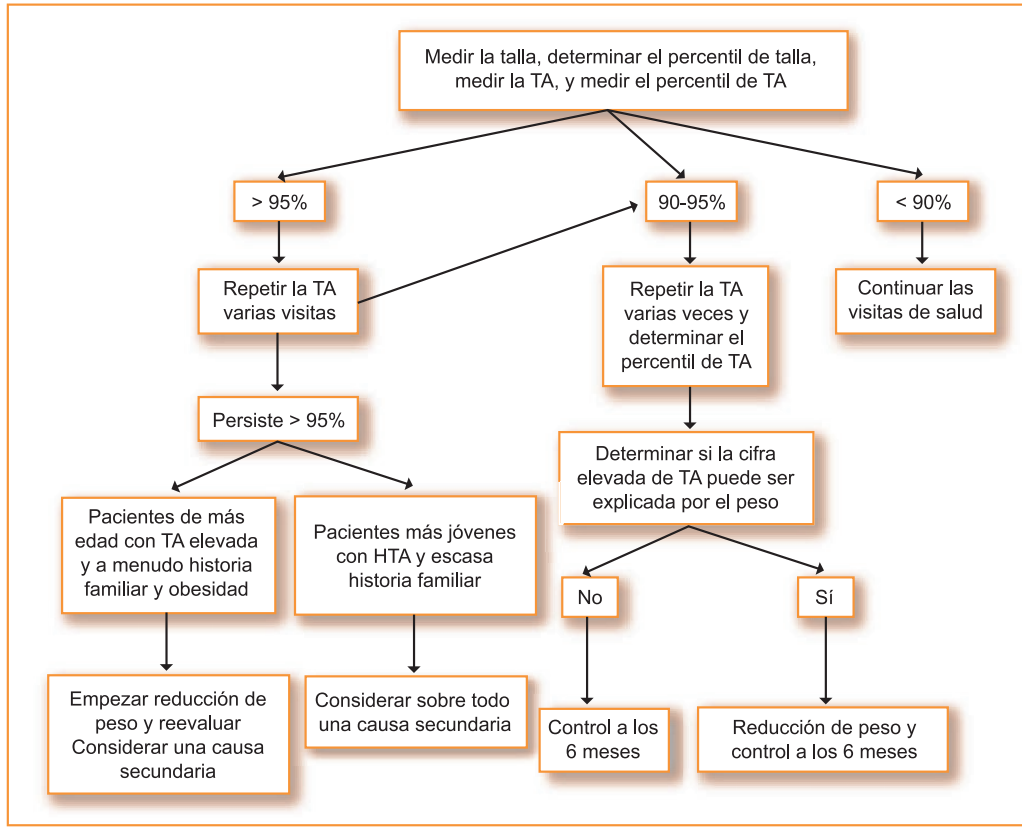


Figura 1. *Diagrama para identificar niños con hipertensión arterial. Fuente: modificado de Williams CL, Hayman LL, Daniels SR,* et al., *2002. TA: tensión arterial; HTA: hipertensión arterial.*

6.2. Factores de riesgo de caries dental

La caries dental es una enfermedad multicausal producida por la acción de microorganismos que, al actuar sobre azúcares como sustrato en huéspedes susceptibles, acaba provocando caries.

En primer lugar, las cepas bacterianas cariógenas deben ser capaces de fermentar hidratos de carbono, produciendo ácidos como subproductos metabólicos, así como de crecer y reproducirse en dicho medio ácido. Se aceptan como más importantes en el inicio de cariogénesis algunas cepas de *Streptococcus mutans*, a los que siguen otros estreptococos (*S. sanguis*, *S. salivarius*) y lactobacilos. La presencia de azúcares en la dieta parece ser el factor ambiental más importante de la caries, existiendo múltiples estudios en animales así como epidemiológicos que indican que, sin hidratos de carbono fermentables en la dieta, la caries dental no se desarrolla. Los polímeros de la glucosa (glucanos) en función del enlace de glucosa (1-3 o 1-6) pueden ser dextranos y mutanos. Los dextranos son insolubles en agua, muy pegajosos, de modo que literalmente "pegan" las bacterias al diente. Además, los hidratos de carbono dan lugar, a través de las acciones enzimáticas bacterianas, a metabolitos ácidos (láctico, butírico y acético) que actuarán sobre la hidroxiapatita, provocando la descalcificación dental **(Figura 2)**.

Por último, los factores que determinan diferentes grados de susceptibilidad del huésped ante la cariogénesis son básicamente la composición del

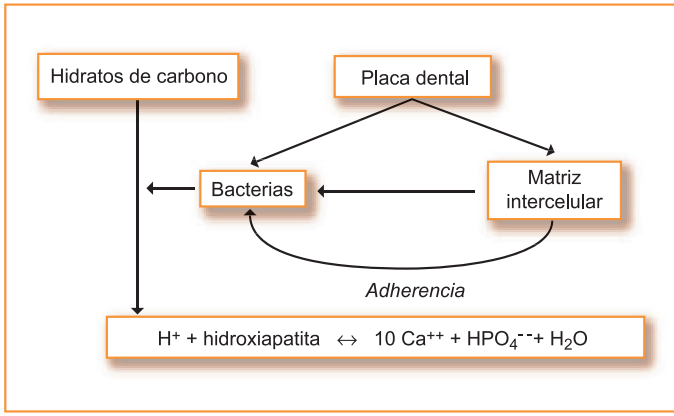


Figura 2. *Mecanismos de producción de la caries dental.*

esmalte dental, la presencia de hendiduras y fisuras en su superficie, y la composición de la saliva.

A pesar de que todos los niños pueden padecer caries dental, existen grupos de riesgo con mayor probabilidad de desarrollarla, en función de factores nutricionales o relacionados con la higiene dental, la xerostomía y el riesgo de la manipulación dental **(Tabla 6)**.

6.3. Medidas pediátricas para la prevención de la caries dental

6.3.1. Recomendaciones dietéticas

Los efectos cariógenos de cualquier azúcar derivan, sobre todo, de su capacidad de favorecer el crecimiento de ciertas bacterias y de su subsecuente formación de ácidos y polisacáridos. La sacarosa es el glúcido que más favorece la caries. Otros hidratos de carbono con capacidad cariógena son la glucosa y el almidón. Este último, cuyas fuentes son los cereales y las legumbres, resulta más perjudicial tras su modificación por los procesos de refinado industrial. Así pues, los alimentos con mayor potencial cariógeno son los que contienen azúcares refinados y sobre todo "pegajosos", teniendo en cuenta que la frecuencia de su ingestión es más importante que la cantidad ingerida de una vez. Por tanto, y dado que el tipo de hidrato de carbono y el tiempo de retención bucal son más importantes que la cantidad consumida, se debe:

- Evitar las ingestas frecuentes entre comidas así como la retención de alimentos azucarados en la boca (biberón para dormir y chupete endulzado en niños pequeños).
- Procurar que los hidratos de carbono sean en forma diluida o acuosa (retención mínima), evitando los azúcares de textura pegajosa o adhesiva.
- Evitar los caramelos como regalos entre las comidas.
- Restringir en la infancia las bebidas y refrescos azucarados, evitando, sobre todo, su ingesta entre las comidas y al acostarse.
- Limitar el consumo de chicles a los que carecen de azúcar, por sus efectos en la prevención de la caries; y, sobre todo, los que contienen xilitol, por su añadida capacidad antibacteriana.
- Prescribirse por parte del pediatra, en lo posible, medicamentos sin azúcar.

6.3.2. Higiene dental

Se iniciará el cepillado dental por parte de los padres a partir del año de vida, bien con agua bien con una pasta sin flúor o que contenga menos de 250 ppm de flúor.

A partir de los 2 años, se aconsejará a los padres que se cepillen los dientes por la noche en presencia del niño. Éste se "cepillará" también, para ir adquiriendo el hábito y posteriormente el adulto repasará el cepillado limpiando cuidadosamente los restos de comida. Si el niño no recibe suplementos de flúor en forma de pastillas o gotas, y el agua de consumo no está fluorada, el niño debería cepillarse con una pasta dentífrica con un contenido en fluoruro de hasta 500 ppm. La cantidad de pasta debería ser semejante a un guisante. Deberá cepillarse al menos dos veces al día y de forma especial antes de acostarse.

A partir de los 6 años, se realizará el cepillado dental tras las comidas y al acostarse, con una pasta dentífrica que contenga entre 1.000 y 1.450 ppm de flúor, y se le instruirá en el uso de la seda dental.

Tabla 6. FACTORES DE RIESGO DE CARIES DENTAL

Factores nutricionales

Afectación nutricional prenatal
- Infecciones graves o deficiencias nutricionales importantes en el tercer trimestre gestacional
- Ingesta de tetraciclinas por la madre
- Prematuridad

Afectación nutricional posnatal
- Insuficiente ingestión de calcio, fosfatos y flúor
- Hábitos alimentarios inadecuados
  - Chupetes o tetinas endulzados
  - Biberón endulzado para dormir
  - Bebidas frecuentes con azúcares ocultos (bebidas carbónicas, zumos)
  - Consumo de jarabes endulzados frecuentes
  - Ingestión frecuente de azúcares

Factores relacionados con la higiene dental

Alteraciones morfológicas de la cavidad oral
- Malformaciones orofaciales
- Uso de ortodoncias

Deficiente higiene oral
- Mala higiene oral personal o de los padres y hermanos
- No correcta eliminación de la placa dental
- Minusvalías psíquicas importantes (dificultad de colaboración)

Factores asociados con xerostomía
- Hipertrofia de vegetaciones adenoidea y otras situaciones que conducen a respiración bucal
- Anticolinérgicos
- Síndrome de Sjögren
- Displasia ectodérmica

Enfermedades en las que existe alto riesgo de manipulación dental
- Cardiopatías
- Inmunosupresión (incluyendo VIH)
- Hemofilia y otros trastornos de coagulación

6.3.3. Suplementos de flúor sistémico

Se recomendarán suplementos de flúor sistémico (fluoruro sódico, en forma de gotas o comprimidos) solamente a los niños pertenecientes a los grupos de riesgo **(Tabla 6)** mayores de 6 meses. Las dosis se expresan en la **Tabla 7**. Estas dosis deben establecerse en función del contenido en flúor del agua de bebida. Para conocer el valor del flúor del agua de consumo, se puede recurrir a laboratorios de salud pública de las Delegaciones de Sanidad. Si se trata de un agua envasada, se puede consultar en la etiqueta o en la base de datos online de www.aguainfant.com

6.3.4. Otros suplementos de flúor tópico

Además del flúor tópico empleado en los dentífricos, que es, probablemente, la medida preventiva más importante ante la caries dental, se puede utilizar el flúor por medio de colutorios o geles.

A partir de los 6 años de edad, en que el niño ya realiza una buena coordinación del reflejo de deglución, de modo que no se traga un líquido tras su enjuague, se recomendarán colutorios diarios (0,05% fluoruro sódico) o semanales (0,2%). Se pueden realizar en el colegio para lograr una continuidad. Hay que asegurarse de que el niño hace bien el colutorio

Tabla 7. RECOMENDACIONES DE SUPLEMENTOS DE FLÚOR EN FUNCIÓN DE SU CONCENTRACIÓN EN EL AGUA DE BEBIDA

Edad	Flúor en agua < 0,3 ppm	Flúor en agua 0,3-0,6 ppm	Flúor en agua > 0,6 ppm
6 meses-3 años	0,25 mg	0 mg	0
3-6 años	0,50 mg	0,25 mg	0
6-16 años	1 mg	0,50 mg	0

Fuente: Academia Dental Americana y Academia Americana de Pediatría, 1995.

durante 1 minuto y no se traga el líquido, y en los siguientes 30 minutos no debe ingerir nada.

Los geles y los barnices de flúor tienen unas concentraciones mucho mayores de flúor y, por tanto, deben ser aplicados siempre por especialistas con periodicidad variable, en función del riesgo de caries.

Todas estas recomendaciones dietéticas e higiénicas deben mantenerse durante la adolescencia y la vida adulta, para lograr mantener una buena salud buco-dental.

7. Obesidad

7.1. Concepto

Esquemáticamente, la obesidad es un exceso de grasa corporal total resultante de un disbalance mantenido a lo largo de un periodo prolongado de tiempo entre la ingesta calórica y el gasto energético. Hasta hace unos años se consideraba que esta enfermedad era propia de adultos. El enorme incremento de la obesidad en edades tempranas, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, ha hecho que se replantee el problema, desde una perspectiva pediátrica, ya que las repercusiones son importantes. La obesidad pediátrica tiene consecuencias a corto, medio y largo plazo: psicológicas, ortopédicas, respiratorias, dermatológicas, etc., siendo de especial importancia las asociadas a factores de riesgo cardiovascular (dislipemia, hiperinsulinemia con intolerancia a la glucosa, disminución de vitaminas antioxidantes, esteatosis hepática e hipertensión).

Actualmente, se sabe que la evolución de la obesidad infanto-juvenil a obesidad en adultos es común. Se estima que entre uno y dos tercios de los obesos pediátricos serán adultos obesos, aunque sólo un tercio de adultos obesos iniciaron su obesidad en la infancia. El riesgo de que la obesidad persista y se incremente a lo largo de la vida depende de la edad de inicio y de su intensidad, así como de la presencia de la obesidad en los padres. La obesidad de inicio pediátrico que persiste en el adulto está asociada significativamente a un aumento de la morbilidad y mortalidad. De ahí, la importancia de prevenir y tratar a los niños y adolescentes obesos.

7.2. Factores de riesgo de obesidad

La obesidad es una enfermedad multifactorial en la que influyen tanto los factores genéticos, como se demostró en los estudios de niños adoptados en los que sus percentiles de peso y de índice de masa corporal se relacionaron con los de los padres biológicos y no con los de los padres adoptivos, como los factores ambientales, según lo demuestra el enorme incremento de la obesidad en todas las edades y en todas las sociedades. De estos factores exógenos, la dieta (alta ingesta calórica) y el sedentarismo (bajo gasto energético) son los más importantes, aunque su patogenia no es bien conocida (alimentación durante los primeros meses de vida, contribución de cada principio inmediato en cantidad y calidad, efecto termogénico de los alimentos, gasto basal en relación a la masa magra corporal, etc.). La contribución de factores psicosociales, socioeconómicos y conductuales (separación de los padres, bajo nivel económico, problemas escolares, etc.) al desarrollo de la obesidad es compleja y sólo se tienen datos no comprobados de manera uniforme en todos los estudios.

7.3. Medidas nutricionales pediátricas para la prevención de la obesidad

Dada la dificultad de tratar la obesidad a cualquier edad, el pediatra debe instaurar desde el nacimiento medidas preventivas, de las cuales las nutricionales están en primer lugar. Éstas incluyen:

• Promover la lactancia materna, ya que la prevalencia de la obesidad en niños que no han sido amamantados es 1,6 veces mayor que la de aquellos que recibieron lactancia materna.

• Promover desde los primeros años de vida una dieta equilibrada que incluya diariamente verduras, hortalizas y fruta y que evite alimentos con alta densidad calórica, altas ingestas calóricas y el picoteo.

En los controles periódicos que se deban hacer a lo largo de la edad pediátrica debe realizarse una somatometría completa para calcular el índice de masa corporal. Si éste presenta un incremento mayor de 2 puntos/año, significa el inicio de obesidad, por lo que habrá que extremar las medidas nutricionales junto con los demás pilares del tratamiento (ejercicio, ayuda psicológica) para impedir que evolucione hacia su persistencia en el adulto.

8. Diabetes mellitus tipo 2

8.1. Concepto

La resistencia corporal a las acciones de la insulina conlleva una hiperproducción de esta hormona en el páncreas conocida como "síndrome de resistencia a la insulina". Este síndrome recibía clásicamente el nombre de "diabetes mellitus no dependiente de la insulina" (DMNID), tipo 2, o de comienzo en el adulto, en contraposición a la "diabetes mellitus dependiente de la insulina" (DMID), tipo 1, o de inicio juvenil. Esta terminología se basaba en la creencia de que la diabetes mellitus tipo 2 sólo ocurría en adultos, a pesar de saberse que había una predisposición genética tal como indicaban los estudios en los que se demostraba agregación familiar, mayor incidencia en gemelos monocigóticos con respecto a los dicigóticos y predisposición en determinadas etnias. En adultos no se ha identificado un factor dietético responsable de la mayor incidencia en ciertos grupos de población, y sólo se ha relacionado con adiposidad. En la actualidad, a la DMNID se la denomina diabetes mellitus tipo 2, y a la DMID, diabetes mellitus tipo 1.

Actualmente, numerosos estudios han demostrado que el síndrome de resistencia a la insulina y sus componentes clínicos -hiperinsulinemia, obesidad, hipertensión e hiperlipidemia- tienen lugar ya en la edad pediátrica, y como tal síndrome es el principal precursor de la aterosclerosis y sus complicaciones en el adulto. Dentro de este síndrome, la obesidad tiene un papel relevante: se ha demostrado una relación estadísticamente significativa entre ésta y la diabetes tipo 2, además de una correlación entre la obesidad infanto-juvenil y niveles altos de insulina, lípidos y tensión arterial en adultos jóvenes. Cuando éstos pierden peso disminuye la concentración de insulina. El mecanismo fisiopatogénico de estos hechos no es bien conocido.

Debido al incremento de la incidencia y prevalencia de la obesidad pediátrica, hoy día hay un alarmante aumento del número de casos de diabetes tipo 2, por lo que su prevención debe iniciarse precozmente.

8.2. Medidas preventivas pediátricas de la diabetes tipo 2

Dado que no existe un factor dietético responsable de este síndrome, su prevención debe basarse en las mismas medidas contra la obesidad ya citadas.

Especial énfasis debe hacerse en la identificación de niños de riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, a los que se les debe medir ocasional o periódicamente la glucemia basal. Estos niños de riesgo son:

• Obesos.

• Niños con historia familiar de diabetes mellitus tipo 2.

• Niños con patología asociada a diabetes mellitus tipo 2: dislipemia e hipertensión. Asimismo, ciertos signos (acantosis *nigricans*) o enfermedades (poliquistosis ovárica) también son sugestivos de poder cursar con diabetes mellitus tipo 2.

Una concentración de glucosa normal no excluye el riesgo de desarrollar más tarde una diabetes mellitus tipo 2, por lo que si el resultado es dudoso o persisten los factores de riesgo debe determinarse la insulina basal, y en caso de ser patológica remitir al paciente a un centro especializado (normal < 15 mU/l, límite 15-20 mU/l, patológico > 20 mU/l.

9. Cáncer

Las relaciones entre diferentes tipos de cáncer y patrones dietéticos son complejas y difíciles de estudiar. Diversos estudios epidemiológicos parecen demostrar en adultos que hasta un tercio del total de la mortalidad por cáncer está relacionado con determinados factores dietéticos. Así, el cáncer de esófago se ha relacionado con el consumo de alcohol, el de estómago con el de alimentos conservados con sal, el de colon y recto con grasa y alcohol, el de hígado con alimentos contaminados con aflatoxinas.

Hay, asimismo, correlaciones inversas de estos tipos de cáncer con otros factores dietéticos: consumo de frutas y verduras (posiblemente por su contenido en vitamina C) con cáncer de estómago, y alta ingesta de verduras (posiblemente por su contenido en vitaminas, fibra y otros componentes no nutricionales) con cáncer colorrectal. Otros factores dietéticos, como la alta ingesta de grasa, se han relacionado con el cáncer de mama.

Realmente el mecanismo patogénico por el que el consumo de determinados alimentos favorece el desarrollo de determinados tipos de cáncer no está bien establecido. La presencia de componentes químicos que actuarían como agentes carcinogénicos es uno de los posibles mecanismos; entre dichos componentes químicos se encuentran las nitrosaminas, los benzopirenos, etc. Otros mecanismos serían la ingestión de procarcinogénicos que se activan por el tipo de cocinado o ya en el propio organismo. Actualmente, la acción protectora de alimentos ricos en antioxidantes parece demostrada.

No existen datos inequívocos que demuestren que determinados patrones dietéticos adquiridos en la infancia favorezcan el desarrollo de cáncer en el adulto. Algunos estudios epidemiológicos han intentado demostrar que el crecimiento rápido en adolescentes que ingieren dietas con potenciales agentes cancerígenos dará lugar a un mayor riesgo de cáncer por el menor tiempo que se tendría en reparar el daño en el DNA tisular causado por los carcinogénicos. Los estudios en animales de experimentación no se han podido extrapolar en humanos, por las diferencias en la velocidad y tiempo de crecimiento.

A pesar de los datos contradictorios entre dieta durante infancia y adolescencia y cáncer, parece lógico evitar los patrones dietéticos que en adultos sí se han relacionado, y sobre todo recomendar la ingesta de alimentos ricos en antioxidantes (hortalizas, frutas y verduras) por sus probados efectos protectores.

10. Enfermedad hepatobiliar

En adultos, la primera causa de cirrosis es el alcohol, seguida de la esteatosis no alcohólica, que ocurre en pacientes obesos. Debido a que se está describiendo en Pediatría un número creciente de casos de obesos que tienen hipertransaminasemia y esteatosis hepática, las medidas preventivas de la obesidad infanto-juvenil ayudarían a reducir el número de casos de este tipo de cirrosis, que ocurriría en edades posteriores.

Los cálculos biliares se han asociado al alto consumo de grasas y, sobre todo, a la obesidad, por lo que las medidas pediátricas preventivas de la misma posiblemente contribuyan a disminuir esta patología en adultos.

11. Otras enfermedades

Existen muchas investigaciones actuales que pretenden demostrar que otras enfermedades en adultos pueden tener entre sus causas determinados patrones dietéticos adquiridos durante la infancia. Entre ellas, la que ha generado mayor número de publicaciones es la diabetes mellitus tipo I. Los estudios epidemiológicos realizados durante los años 90 del siglo XX relacionaron la lactancia artificial con la diabetes tipo I.

Dado que la secuencia de aminoácidos de la seroalbúmina bovina es diferente de la humana y existe una analogía entre aquélla y una proteína de las células β pancreáticas, la ingesta de fórmulas derivadas de leche de vaca induciría una sensibilización de los linfocitos T y B de memoria. Posteriormente, cualquier circunstancia que favoreciera la síntesis de determinadas citokinas permitiría la activación de los linfocitos T con producción de anticuerpos que inducirían la destrucción de las células β pancreáticas. Esta hipótesis aún no ha sido confirmada y hay datos contradictorios,

por lo que sigue investigándose al respecto. Los defensores de esta hipótesis sostienen que si se eliminara la lactancia artificial durante los 3 primeros meses de vida la incidencia de la diabetes tipo I podría ser reducida en un 40%, lo que constituiría un argumento más para recomendar la lactancia materna.

12. Origen fetal de enfermedades del adulto

Estudios epidemiológicos realizados en Gran Bretaña en los últimos 15 años han mostrado que los recién nacidos con bajo peso al nacer tenían mayor riesgo de presentar enfermedad coronaria, hipertensión, diabetes tipo 2 y dislipemia. Estos hallazgos, repetidos posteriormente en investigaciones realizadas en otros países, llevaron a la hipótesis del origen fetal de las citadas enfermedades, las cuales se originarían por una adaptación del feto cuando se está desnutriendo. Dicha adaptación incluiría un enlentecimiento del crecimiento y cambios permanentes en la función de diferentes sistemas corporales. Esta hipótesis, desarrollada por D. Barker a principios de los 90 del siglo pasado, ha generado una gran controversia y numerosas investigaciones, que han llevado al concepto de "programación" intrauterina, que consistiría en que cuando un estímulo (o falta de estímulo) actúa en un determinado periodo sensitivo o crítico produce un cambio permanente en la estructura o funcionamiento de un órgano que se está desarrollando. Este concepto ya se tenía presente respecto a la administración de ciertos medicamentos (p. ej., la talidomida) o por padecer ciertas infecciones víricas (rubéola, etc.) durante el embarazo, pero no se había estudiado en relación con la nutrición fetal.

El crecimiento del feto depende fundamentalmente de sus genes, pero está muy influenciado por el suministro de nutrientes y oxigeno que recibe, por el estado nutricional de la madre y la función placentaria. Una deficiencia de nutrientes en la mitad de la gestación, sobre todo si es moderada o intensa, afecta al feto pero no a la placenta. La hipertrofia moderada es un mecanismo de adaptación para mantener el aporte de nutrientes. Durante el último trimestre de la gestación el efecto de la desnutrición materna es inmediato, ya que se produce un retraso del crecimiento fetal y se altera la relación entre el feto y la placenta. La respuesta fetal a su desnutrición y las consecuencias a largo plazo se han estudiado en función de las medidas al nacer, que incluyen peso, longitud, perímetro cefálico y peso placentario. Se han asociado cuatro fenotipos entre estos parámetros y enfermedades en adultos; estos fenotipos se muestran en la **Tabla 8**.

Los mecanismos por los que ocurren estas asociaciones no están bien elucidados, y estarían involucrados los disbalances de los suministros de glucosa y otros nutrientes al feto que producirían cambios metabólicos y endocrinos.

Sin embargo, hay que ser prudentes en la interpretación de los estudios epidemiológicos, ya que es probable que los factores socioeconómicos subyacentes en una desnutrición materna y el bajo peso al nacimiento subsiguiente persistan durante toda la infancia, y es muy difícil reparar los que ocurren antes y después del nacimiento. Es necesario ir más allá de las asociaciones estadísticas y demostrar el mecanismo fisiopatogénico de la hipótesis mencionada. En cualquier caso, los datos referidos muestran que la nutrición pediátrica pre y posnatal precoz puede tener efectos a largo plazo y, por tanto, constituye el primer escalón en la prevención primaria de enfermedades que se expresan en adultos.

13. Recomendaciones dietéticas en la infancia para la prevencion de enfermedades en el adulto

La dieta actual en los países desarrollados es susceptible de modificaciones con el fin de reducir el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades crónicas, que se han ido viendo a lo largo del presente Capítulo. Estas modificaciones se podrían resumir en la siguiente serie de recomendaciones prácticas que habría que mantener a lo largo de la edad pediátrica:

1. Se debe reducir la ingesta total de grasa al 30-35% del total de calorías, la de ácidos grasos saturados a menos del 8-12% de calorías y la de colesterol a menos de 300 mg/día. Así pues, se recomienda el consumo de pescado, pollo sin piel, carne magra, legumbres, frutas, hortalizas y verduras.

Tabla 8. FENOTIPOS DE PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS FETALES Y ENFERMEDADES DE ADULTOS

- Recién nacidos delgados
  - Síndrome de resistencia a la insulina
- Recién nacidos con baja talla, con respecto al perímetro cefálico, y perímetro abdominal disminuido
  - Aumento de c-LDL
  - Aumento de fibrinógeno
- Recién nacidos con baja talla y peso elevado
  - Deficiencia de insulina
  - Diabetes mellitus tipo 2
- Recién nacidos con placentas grandes en relación con el peso al nacimiento
  - Aumento de la tensión arterial

c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.

2. Incrementar la ingesta de hidratos de carbono complejos, que deben aportar más del 55% del total de calorías, así como disminuir la ingesta de azúcares simples.

3. Mantener la ingesta de proteínas en un nivel moderado, no superando el doble de las raciones recomendadas diarias en cualquier grupo de edad. Dietas con alto contenido en proteínas animales se han asociado a ciertos tipos de cáncer, enfermedad coronaria y pérdidas urinarias de calcio, por lo que se recomienda que menos del 35% de las proteínas sean de origen animal. En general, las recomendaciones se basan en consumir menos carne roja, y más pescado y pollo (en cantidades moderadas), e incrementar el consumo de legumbres.

4. Realizar una ingesta de alimentos variada que mantenga una proporción equilibrada de los principios inmediatos.

5. No ingerir alcohol.

6. Limitar la ingesta diaria de sal tanto en los adultos como en los niños. Actualmente, están en revisión las cifras de ingesta diaria recomendada aceptadas a nivel internacional, y en los próximos meses los publicará el *Food and Nutrition Board* del *Institute of Medicine*.

7. Mantener la ingesta de calcio adecuada, tal como se indica en la **Tabla 4**.

8. Evitar suplementos dietéticos que excedan de las recomendaciones dietéticas diarias. No se sabe si el uso de un suplemento polivitamínico-mineral que contenga más del 100% de dichas recomendaciones proporciona beneficios o es peligroso para la salud. La manera idónea de obtener los nutrientes recomendados es consumir una dieta variada.

9. Mantener la ingesta óptima de flúor y suplementar en función de la presencia de factores de riesgo, tal como se indica en las **Tablas 6 y 7**.

10. Además de estas recomendaciones dietéticas, y en el marco de un programa global de promoción integral de la salud desde la infancia, debe promoverse el realizar diariamente ejercicio diario físico moderado.

14. Resumen

- Actualmente, existen datos epidemiológicos, experimentales y clínicos que demuestran que las enfermedades más prevalentes en las sociedades desarrolladas y cuya sintomatología se expresa en el periodo del adulto tienen su origen en la edad pediátrica. Los datos son muy evidentes para la aterosclerosis, la osteoporosis y la hipertensión. Las formas de obesidad que se inician en la infancia tienden a perpetuarse en el adulto con mayor intensidad y asociada a otras enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2. La caries dental, que ya se manifiesta clínicamente en la infancia, tiene repercusiones tardías en el adulto. No hay datos concluyentes que relacionen ciertos tipos de cáncer y de enfermedades hepatobiliares con patrones nutricionales establecidos en la infancia, pero la extrapolación de datos en adultos sugiere que determinados factores dietéticos involucrados en dichas enfermedades pueden estar ya actuando desde la edad pediátrica. Existen, asimismo, algunos datos que relacionan la diabetes mellitus tipo I con la alimentación artificial del recién nacido.

- Hasta hace unos años se aceptaba que estas enfermedades estaban causadas en el adulto por una serie de factores exógenos que actuaban sobre un individuo genéticamente susceptible. Entre los factores exógenos, la dieta es el más importante y modificable. Debido a que estos factores influyen ya desde la infancia, es labor del pediatra establecer unos hábitos dietéticos sanos en la población infanto-juvenil, así como evitar estilos de vida perjudiciales (sedentarismo, tabaquismo, ingesta de alcohol). Su realización a estas edades es el primer paso de la prevención primaria de estas enfermedades. Asimismo, la nutrición de la gestante podría cobrar aún mayor importancia si se comprueba el origen fetal de las enfermedades cardiovasculares, tal como parecen indicar recientes estudios epidemiológicos.

15. Bibliografía

American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Calcium requirements of infants, children, and adolescents. Pediatrics 1999; 104: 1152-7.
Revisión sobre los requerimientos de calcio en la edad pediátrica, con unas concisas recomendaciones para evitar la osteoporosis.

American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Fluoride supplementation for children: interim policy recommendations. Pediatrics 1995; 95: 777.
Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría de suplementos de flúor en la infancia.

Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia, 2ª ed. Ergon. Madrid, 2001.
Texto en el que se describe la patogenia y epidemiología de las enfermedades analizadas en el presente Capítulo.

Barker DJP: Early growth and cardiovascular disease. Arch Dis Child 1999; 80: 305-6.
Concisa descripción del concepto de "programación" fetal de las enfermedades cardiovasculares, realizado por el autor de dicha hipótesis.

Boulton J, Laron Z, Rey J. Long-term consequences of early feeding. Lippincott-Raven Pu. Philadelphia, 1996.
Libro en el que se recogen las ponencias y discusiones del *workshop* sobre las enfermedades nutricionales del adulto que se originan en la infancia, así como la hipótesis sobre el origen fetal de las enfermedades cardiovasculares. Es un excelente texto, ya que cada tema está expuesto por un prestigioso experto.

Committee on Diet and Health. Food and Nutrition Board. National Research Council. Diet and health: implications for reducing chronic disease risk. National Academy Press. Washington, 1989.
Excelente texto que describe las relaciones de los componentes de la dieta y las enfermedades crónicas. Es un libro básico.

ESPGHAN Committee on Nutrition. Committee report. childhood diet and prevention of coronary heart disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994; 19: 261-9.
Revisión y recomendaciones de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición para la prevención de las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis.

Kavey REW, Daniels SR, Lauer RM, et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. J Pediatr 2003; 142: 368-72.
Recomendaciones de la *American Heart Association* (AHA) para la prevención de la aterosclerosis. Conciso y práctico.

Leonard MB, Zemel BS. Current concepts in pediatric bone disease. Pediatr Clin North Am 2002; 49: 143-73.
Excelente revisión de los aspectos pediátricos de la osteoporosis.

Moreno JM, Dalmau J. Alteraciones en la nutrición fetal y efectos a largo plazo: ¿algo más que una hipótesis? Acta Pediatr Esp 2001; 59: 573-81.
Amplia revisión sobre la hipótesis del origen fetal de las enfermedades cardiovasculares.

National Cholesterol Education Program. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. Pediatrics 1992; 89: 525-84.
Aspectos básicos realizados por la Academia Americana de Pediatría, junto con otras sociedades científicas americanas (*American Heart Association*, *Medical Association*, *College of Cardiology*, *Dietetic Association*, etc.). Revisa la patogenia, epidemiología, prevención y tratamiento de las dislipemias.

NIH consensus development panel on opsteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285: 785-95.
Conferencia de Consenso realizada por los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de EE UU sobre la osteoporosis, con especial énfasis en los aspectos preventivos pediátricos.

Sinaiko A. Hypertension in children. N Engl J Med 1996; 335: 1968-73.
Revisión clara y didáctica sobre la epidemiología, diagnóstico y actitud a seguir ante la hipertensión en el niño.

Tojo R. Tratado de Nutrición pediátrica. Doyma. Barcelona, 2001.
Texto en el que se describen los aspectos clínicos pediátricos de las enfermedades analizadas en este Capítulo.

Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, et al. Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. AHA Scientific Statement. Circulation 2002; 106: 143-60.
Descripción práctica de las estrategias pediátricas para evitar y tratar la obesidad, hipertensión, dislipemia y diabetes mellitus tipo 2.

16. Enlaces web

- www.aepap.org/previnfad/index.htm
- www.aepap.org/previnfad/bucodental.htm
- www.aepap.org/previnfad/Cardiovascular.htm
- www.cps.ca/english/publications/Nutrition.htm
- www.cps.ca/english/statements/N/n02-01.htm
- www.cps.ca/english/statements/N/n94-01.htm
- www.cps.ca/english/statements/N/n90-03.htm
- www.iom.edu/board.asp?id=3788
- www.aap.org/obesity

7.2. HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

7.2.1. HIPERCOLESTEROLEMIA EN LA INFANCIA: POSIBLES REPERCUSIONES Y TRATAMIENTO DIETÉTICO.

- Acta Pediatr Esp 1990; 48: 279-286.

Hipercolesterolemia en la infancia: posibles repercusiones y tratamiento dietético

J. Dalmau

Unidad de Nutrición. Hospital Infantil «La Fe». Valencia

La aterosclerosis, como causa de muerte en los países occidentales, está ampliamente documentada. Tras la 2ª Guerra Mundial se hicieron numerosos estudios prospectivos para determinar los factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad aterosclerótica: los principales factores de riesgo fueron aumento de lípidos plasmáticos, hipertensión, diabetes y consumo de cigarrillos. Otros factores menos significativos fueron obesidad, falta de ejercicio y tensión emocional.

El primero de estos factores, aumento de lípidos plasmáticos, ha sido corroborado en estudios más recientes. Así, el estudio Framingham mostró que los varones entre 30 y 59 años de edad con concentraciones séricas de colesterol (COL) entre 240-260 mg/dl, presentaron un riesgo incrementado al doble de desarrollar enfermedad coronaria con respecto a los que tenían concentraciones inferiores a 200 mg/dl; si el Col era superior a 260 mg/dl, el riesgo era del triple. Otro estudio (Minneapolis, 1971) mostró que el riesgo aumentaba geométricamente, no aritméticamente, con el incremento de las concentraciones séricas de Col.

Los estudios de lipoproteínas séricas han aportado nuevos datos. El Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study (1) mostró que bajas concentraciones de HDL se asocian con una frecuencia aumentada de enfermedad coronaria, aunque concentraciones elevadas no parecen tener efecto protector, en dicho estudio se mostró además que el aumento de LDL se asociaba a enfermedad coronaria, y que los triglicéridos eran un factor menos significativo.

Estos son los datos más aceptados en la actualidad entre la relación de lípidos séricos y aterosclerosis-enfermedad coronaria (2).

Dieta y enfermedad coronaria (adultos)

Mediante 3 tipos de estudios se ha demostrado la asociación entre dieta y enfermedad coronaria.

a) Estudios culturales cruzados: estudios cooperativos internacionales en diversos países mostraron que aquellos en los que se consumía mayor proporción de ác. grasos saturados (Finlandia, 22 % del total de calorías) presentaban mayor incidencia de infartos con respecto a aquellos en los que el consumo era bajo (Japón, 3 % del total de calorías).

b) Estudios en población migratoria: los japoneses que vivían en California y han adoptado el tipo de alimentación americana tienen cifras de Col y enfermedad coronaria igual que los norteamericanos. Los japoneses que viven en Hawai, sólo parcialmente occidentalizados, presentan valores intermedios de Col e incidencia de infartos. Similares estudios realizados en Israel han mostrado los mismos resultados.

c) Estudios en animales, en los cuales se ha demostrado que en aquellas especies en las que se puede producir lesiones ateroscleróticas, éstas se consiguen con dietas ricas en ác. grasos y Col.

Así pues, entre los diversos factores que contribuyen a la aterosclerosis, la dieta es un factor de riesgo demostrado. Es además un factor modificable: disminuyendo aporte de ác. grasos y Col se disminuye la concentración sérica de Col y disminuye la incidencia de infarto coronario, tal como han demostrado diversos estudios (2).

Aterosclerosis en la edad pediátrica

Las lesiones ateroscleróticas han sido demostradas en combatientes muertos en las guerras de Corea y Vietnam. En los primeros se hallaron lesiones en el 77,3 % de los casos, y en los soldados muertos en Vietnam, en el 45 % de las autopsias. Esta disminución de la frecuencia de lesiones ateroscleróticas está en concordancia con la disminución de muertes por infarto ocurrida en EE. UU., en este periodo de tiempo. Las lesiones se encontraban en hombres jóvenes, asintomáticos, indicarían que las lesiones iniciales, las estrías grasas y las placas de fibrosis, se inician en la niñez. Esto ha sido comprobado en estudios epidemiológicos realizados en autopsias de niños fallecidos por causas no cardíacas; en ellos se evidenció presencia de placas de ateroma en los niños de poblaciones con alta incidencia de infarto de miocardio (3).

Relación entre aterosclerosis en la infancia y nivel de colesterol total y fracciones

Kwiterovich ha revisado los datos epidemiológicos, anatomopatológicos, genéticos, clínicos y bioquímicos que sugieren una relación entre enfermedad coronaria (EC) de adultos y aterosclerosis infantil (4). En resumen se puede destacar:

1. Datos epidemiológicos. En las poblaciones con mayor prevalencia de EC los niños tienen niveles más altos de Col y viceversa. El estudio en Muscatine IA realizado en niños durante sus años de enseñanza media (inicio y graduación) demostró que los niveles de Col en la niñez son predictivos del colesterol total y C-LDL en adultos y una significativa mayor mortalidad coronaria en padres de niños con Col mayor del percentil 95. Concluyeron los autores (5) que aunque no recomendaban el screening en la población general, éste sí debía hacerse en niños con familiares de primer grado con historia de EC o hiperlipemia.

Asimismo, el estudio Bogulasa (6) realizado en una población birracial de 2.854 niños demostró que los

niveles de lípidos y lipoproteínas en un momento determinado fueron significativamente similares a los encontrados 8 años después.

2. *Datos anatomopatológicos.* Las estrías grasas aórticas se encuentran en algunos niños menores de 3 años y prácticamente en todos los mayores de 3 años. Parece existir una transición entre las estrías grasas y las placas de fibrosis, proceso este último que empieza antes de los 20 años, por lo que se deduce que las estrías fibrosas preceden a las lesiones arterioescleróticas, aunque se necesita más datos a este respecto (7). Independientemente de otros factores (edad, sexo, raza) las estrías fibrosas están directamente relacionadas con el Col total y C-LDL, e inversamente con C-HDL/C-LDL + C-VLDL.

3. *Datos genéticos y clínicos.* La hipercolesterolemia familiar, enfermedad autosómica dominante, es la hiperlipoproteinemia más frecuente en niños con una incidencia en su forma heterocigota de 1/500. Esta enfermedad es demostrable bioquímicamente en la infancia aunque no es sintomática hasta las segunda década de la vida (10-15 % de los pacientes presentan xantomas a esta edad), pudiendo debutar a esta edad con angina/infarto de miocardio.

Factores que influyen en los lípidos y lipoproteínas plasmáticas en la edad pediátrica

Muy resumidamente se detallan las funciones que influyen en las concentraciones plasmáticas de lípidos y lipoproteínas en la dos primeras décadas de la vida.

1. *Edad.* De 1 a 19 años hay tendencia al aumento de Col total, C-LDL y C-VLDL, sobre todo en varones, si bien durante la adolescencia hay un descenso temporal del Col total. El C-HDL es similar entre varones y hembras durante la primera década, a partir de la cual desciende en los varones y se mantiene constante en las hembras.

2. *Hormonas.* Las hormonas endógenas (estradiol, testosterona) conllevan a un perfil de lipoproteínas plasmáticas aterogénico en los adolescentes varones.

Las hormonas exógenas (contraceptivos orales) en las adolescentes producen un aumento de 3 veces del Col total y de 5 veces en los triglicéridos.

3. *Hábito de fumar.* Desciende el C-HDL.

4. *Agregación familiar.* Los factores genéticos y culturales se juntan en una misma familia e influyen en todos sus miembros, encontrándose una correlación entre los lípidos de cada uno de los miembros.

5. *Obesidad.* Está asociada con aumento de los niveles de Col total, C-LDL, C-VLDL y triglicéridos y descenso del C-HDL.

6. *«Tracking».* Los estudios epidemiológicos muestran una tendencia a mantener en el período adulto las concentraciones que se tenían en la infancia.

7. *Dieta.* Numerosos estudios han demostrado que dietas modificadas con menor aporte de colesterol, grasas totales y saturadas y mayor de poliinsaturadas descienden las concentraciones de Col total y C-LDL, tanto en niños sanos como afectos de hipercolesterolemia familiar.

¿Es recomendable cambios dietéticos en niños?

De los factores citados anteriormente, la dieta es el más modificable. Los otros, o no son modificables (edad, hormonas endógenas, agregación familiar, tracking) o simplemente no son recomendables (tabaquismo, contraceptivos —por lo que al perfil lipídico hace referencia); la obesidad es una enfermedad compleja en la cual la dieta es asimismo piedra angular en su tratamiento.

La confirmación de la hipótesis que la enfermedad coronaria del adulto se inicia en la infancia debe basarse en dos puntos (4):

— Niños con concentraciones altas de Col serán adultos con concentraciones altas de Col.

— Bajando los niveles de Col en la infancia se conseguirá bajar las concentraciones de Col en adultos y por tanto disminuirá la incidencia de infarto de miocardio.

La primera parte ha sido demostrada, aunque no la segunda. Para ello, se necesitan estudios prospectivos longitudinales que demuestren que las concentraciones de Col en la infancia son un predictor de enfermedad coronaria en el adulto, y estudios de dos grupos de niños, uno de ellos con niveles bajos de Col, para comparar la posible diferente incidencia de mortalidad y morbilidad por enfermedad coronaria (8).

Mientras no se disponga de los datos de estos futuros estudios persiste la pregunta de si se debe o no intervenir en la dieta de los niños con el fin de bajar los niveles de Col.

Hay dos tipos de actitud (2):

— Detección sistemática individual de la hiperlipidemia (fundamentalmente de la hipercolesterolemia) durante la adolescencia o incluso antes. Si el Col plasmático es superior a 200 mg/dl, o según otros superior a 160 mg/dl, se recomendaría una modificación dietética.

— Toda la población debería someterse a una dieta modificada, escasa en grasa. Esto es defendido por los grupos que argumentan que dietas incorrectas e hiperlipidemias están diseminadas ampliamente en la población general.

Dado que esta segunda actitud parece más factible de realizar, diferentes autores y comités científicos han hecho algunas recomendaciones al respecto: Así Kwiterovich (4), Lauer (5), Larosa (9), Jakobson (10) y los Comités de American Heart Association (11), American Health Foundation (12), Consensus Development of National Institute of Health (13), Comité de Nutrición. Soc. Française Pediatrie (8) y el Study Group of European Atherosclerosis Society (14) recomiendan unas modificaciones dietéticas para toda la población pediátrica e identificar mediante historia clínica los niños de riesgo, a los cuales se debe aplicar la siguiente sistemática de estudio:

— Identificación en niños mayores de 2 años la Hª positiva: familiares de primer grado (padres, abuelos, tíos, hermanos) con hiperlipidemia o E. C. precoz

(menos de 50 años en hombres y menos de 60 años en mujeres); la existencia de xantomas, xantelasma o arco corneal (en menores de 40 años); detección de obesidad, diabetes e hipertensión.

— A estos niños se les debe practicar por lo menos dos determinaciones de Col total, C-HDL y triglicéridos.

— Los niños que mantengan Col total mayor del percentil 75 (176 mg/dl) se les debe hacer recomendaciones dietéticas precisas.

— Los niños que mantengan persistentemente Col total mayor del percentil 95 (200 mg/dl) deben ser tratados con dieta estricta y, si ésta es ineficaz en unos meses, debe valorarse tratamiento farmacológico. Este debe ser aplicado con precaución puesto que no se conocen sus efectos a largo plazo.

Estas recomendaciones también están avaladas por la publicación de 1989 del Committee on Nutrition de la AAP (15). Sin embargo, dicho Comité era muy cauteloso en 1986 (16) con respecto a las dietas hipograsas por los siguientes riesgos:

— La dietas hipograsas pueden no proporcionar las suficientes calorías para asegurar el crecimiento.

— Al disminuir el aporte de lípidos se disminuye el aporte de carne y productos lácteos, con el consiguiente riesgo de aporte deficiente de proteínas de alto valor biológico, hierro, calcio y otros minerales.

Por ello, sólo recomendaba el descenso del aporte lipídico de un 40 % a un 30 % del total de calorías y hacía hincapié en los otros factores (detección de obesidad e hipertensión, evitar tabaquismo, promoción de ejercicio físico), es decir, recomendaba un estilo de vida prudente. Estas recomendaciones tan generales motivaron cierta controversia, iniciada por uno de los miembros del Comité (Dr. Suskind) que no estaba de acuerdo.

Jakobson y col. (10) puntualizaron que no es necesario disminuir la ingesta de proteínas animales puesto que la grasa adherida a la carne depende más de la zona de donde se obtenga que del tipo de animal, y que hay muchos productos lácteos desnatados que son ricos en vitamina A y D, calcio y otros minerales. Recomendaban elegir bien las comidas puesto que puede haber creencias erróneas, por ejemplo desestimar hamburguesas (que contienen un 30-50 % de calorías grasas, de las cuales la mitad son saturadas) y recomendar pollo frito (que contiene un 45 % de calorías grasas, casi todas saturadas). Es decir, es necesario conocer la composición de los alimentos recomendados.

Las recomendaciones dietéticas generales para toda la población (adultos y niños) hechas por los Comités citados (8, 11, 12, 13, 17) pueden resumirse en los siguientes puntos:

— Carbohidratos: 50-60 % del total de calorías.

— Proteínas: 10-20 % del total de calorías.

— Lípidos: 30 % del total de calorías, repartidas: 10 % saturadas, 10 % monoinsaturadas y 10 % poliinsaturadas (n-6 y n-3).

— Fibra: 35 g/día (adultos).

— Colesterol: menos de 300 mg/día.

Sin embargo, en los países mediterráneos y en España en concreto, dado el extenso uso del aceite de oliva, cuyos efectos beneficiosos están probados (18, 19), dichas recomendaciones han sido variadas por la Soc. Española de Arterioesclerosis (20) y por el Consenso para control de la colesterolemia en España del Ministerio de Sanidad y Consumo (21): se acepta una mayor proporción de aporte de lípidos (35-40 %) con la siguiente distribución: ácidos saturados 7-10 %, poliinsaturados igual o menos del 10 % y monoinsaturados 15-20 %.

Niveles de colesterol en niños españoles

En la XIV Reunión de la Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica AEP (Sevilla, 1989) se comunicaron niveles de lípidos en diferentes áreas de España (Tabla I). Aunque las técnicas para medición del Col no fueron las mismas en los diferentes estudios, los valores aportados por Ruiz y col. (22), Muñoz y col. (23), Sarriá col. (24) y Tojo y col. (25) mostraron unos niveles de Col significativmente superiores a los publicados por el Lipid Research Clinics (1) en 1979 y en la población de Fuenlabrada (26) en 1984. En este último estudio ya los valores de Col total ya eran ligera pero significativamente superiores a los de LRCP y se halló que el Col total era superior a 200 mg/dl en el 14 % de niños.

En los estudios citados de la población pediátrica española el 19-29 % presentaron cifras de Col total superior a 200 mg/dl. Es de destacar el estudio de Navarra (27) por el número de niños estudiados (5.829) y por el sistema estadístico de elección de dichos niños para los que los resultados fueron repre-

TABLA I
S. GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION PEDIATRICA, 1989

	Edad	Nº Casos	V	H	V + H	C. total % > 200 mg/dl
Madrid	3D-15A	1.198	163 ± 29	168 ± 29	165,9 ± 29,2	
Madrid	6- 8		184,6 ± 33,8	183,4 ± 29		
	9-11	(355)	182,2 ± 26,4	180,8 ± 27		19,4
	12-14		175,6 ± 30,5	186,3 ± 24,5		
Zaragoza	5- 9,9	417	169,7 — 176	174 — 177,8		
	10-14,7	1.017	168,2 — 173,4	171 — 175,4		
Santiago	6-18	1.120			179,4 ± 63,3	29

sentativos de Navarra; en dicho estudio la cifra de Col total fue superior a la del estudio Fuenlabrada, si bien el C-LDL sólo fue significativamente superior en un grupo de edad (7-11 años). Los valores hallados en Valencia (28) son semejantes a la de Fuenlabrada en 1985.

En conclusión, estos estudios demuestran que las cifras de Col total en niños españoles están aumentando en los últimos años y que son significativamente más altas que las de los niños americanos.

En otros dos estudios, Sarriá y col. (29) y Dapena y col. (30) demostraron que los hijos de los padres dislipémicos y de padres con infarto de miocardio precoz tienen valores de Col total y fracciones superiores a los de los controles, por lo que estos niños constituyen un grupo de riesgo que hay que identificar con el fin de instaurar medidas terapéuticas si lo precisan.

Bases bioquímicas para la elaboración de una dieta hipocolesterolémica

Los ácidos grasos y el colesterol de una dieta son los nutrientes que influyen en la colesterolemia. Por ello es necesario unas nociones bioquímicas básicas con el fin de poder recomendar una dieta sana, puesto que no sólo influye la cantidad total de grasa de una dieta sino también la calidad.

Acidos grasos insaturados

Los ácidos grasos insaturados tienen diferentes efectos sobre las concentraciones de Col total y fracciones (4, 18, 19).

— *Ac. linoleico (n-6):* disminución de Col por disminución de C-LDL y C-HDL.

— *Ac. linolénico (n-3):* disminución de Col por disminución de C-LDL y C-HDL. Disminución de la triglicidemia. Acción vasodilatadora e inhibidora plaquetaria a través de la prostaciclina PGI-3.

— *Ac. oleico (n-9):* No efecto sobre la colesterolemia. Aumento de C-HDL. Posible inhibición de la vía n-6. Permite «expresarse» vía n-3. Estimula secreción pancreática. Protección contra gastritis y úlcera gástrica.

Estos 3 ácidos grasos se metabolizan por vías diferentes que conllevan a formación de diferentes metabolitos responsables de las acciones dichas:

— *Ac. linoleico:* formación de ác. araquidónico, que es precursor del Tromboxano A-2 (potente vasoconstrictor y agonista plaquetario) y de la prostaciclina PGI-2.

—*Ac. linolénico:* formación del ác. eicosapentanoico, que es precursor del Tromboxano A-3 (biológicamente inerte) y prostaciclina PGI-3 (acción vasodilatadora e inhibidora plaquetaria, similar a PGI-2).

Las vías metabólicas de los ác. grasos citados son independientes, no existiendo conversión de unos a otros. Los tres ác. grasos cabeza de vía metabólica (linoleico, linolénico y palmítico) compiten por el primer enzima (6-desaturasa), siendo el linolénico el que tiene mayor afinidad. El que predomine una u otra vía depende de la cantidad de ác. graso presente en la dieta. Asimismo el ác. araquidónico compite con el eicosapentanoico para el enzima ciclooxigenasa.

Tanto por sus efectos sobre las lipoproteínas como por sus otras acciones (constitución y funcionalidad de la membrana celular, etc.) la presencia en la dieta de ác. linolénico es de suma importancia, sugiriéndose su posible papel como ác. graso esencial (31). Asimismo, es importante que la dieta contenga ác. oleico por las acciones fisiológicas citadas. Por otro lado, el exceso de ác. linoléico puede ser perjudicial: inhibe la vía n-3, alteraciones en la síntesis de prostaglandinas, envejecimiento precoz de determinados tejidos, posible relación en la génesis o agravamiento de determinados tumores (18).

Acidos grasos saturados

Los ác. grasos saturados tienen efecto hipercolesterimiante por aumento del C-LDL. Este efecto ocurre fundamentalmente con los de cadena intermedia: láurico (C 12:0), mirístico (C 14:0) y palmítico (C 16:0). Los ác. saturados con más de 18 átomos de carbono (esteárico C 18:0) no modifican la colesterolemia, al igual que los de menos de 12 átomos, con la excepción del butírico (C 4:0).

El efecto hipercolesteriamente de los ác. saturados es dos veces superior al hipocolesterimiante de los poliinsaturados, según se desprende de la fórmula de Keys-Anderson-Grande (37):

$$\text{Col. total: } 2{,}7\ S - 1{,}37\ P$$

(Col: incremento colesterol; S= ác. saturados; P: ác. poliinsaturados, expresados como porcentaje de la energía de la dieta).

Por ello, la relación P/S es uno de los factores más importantes en la regulación del metabolismo del Col. Mataix (18) recomienda un cociente de 4, aunque reconoce la dificultad de elaboración de una dieta de estas características. Sin embargo, hay más acuerdo en que sea 1-1,5 (8, 19) por varias razones:

— El aporte de ác. poliinsaturados excesivo puede provocar disminución de C-HDL (4, 8), aunque no se modifica el cociente C-HDL/Col total.

— En el adulto, dietas que contienen un cociente superior a 2 se han asociado con mayor incidencia los cálculos biliares y ciertos cánceres (4).

— No son apetecibles (8, 18).

Una dieta que no ha sido modificada en sus grasas, el cociente P/S suele ser menor de 0,8.

En cualquier caso, hay que tener en cuenta que estas recomendaciones están hechas sin tener en cuenta los ác. monoinsaturados, por lo que actualmente se recomienda más el aporte porcentual de cada tipo en ác. graso que el cociente P/S. El aporte recomendado en Estados Unidos y Europa (8, 11, 12, 13, 17) es: 10 % ác. saturados, 10 % ác. monoinsaturados y 10 % ác. poliinsaturados. En España estas recomendaciones han sido modificadas (20, 21), permitiéndose un mayor aporte de ác. monoinsaturados (15-20 %), con tendencia a disminuir el aporte de ác. saturados (7-10 %):

Colesterol

El Col de la dieta tiene los siguientes efectos (19):

— Disminuye parcialmente la síntesis del Col endógeno.
— Eleva discretamente la excreción biliar de Col y ác. biliares.
— Suprime la síntesis de receptores C-LDL en el hepatocito.
— Eleva la concentración plasmática de C-LDL.
— Favorece el depósito de C-LDL y Col en las paredes arteriales.

Estos hechos han sido demostrados en numerosos estudios experimentales y clínicos, aunque existe una variabilidad individual importante en la que influye las grandes diferencias en la absorción del Col de la dieta (20-85 %), un catabolismo más rápido de C-LDL, excreción elevada de ác. biliares y/o una síntesis endógena de Col más importante. En cualquier caso esta hipo o hiperrespuesta individual tiene una base genética (8).

Un punto importante con respecto al Col dietético es que existe un límite inferior y otro superior por debajo o encima del cual no se modifica la colesterolemia. Estos límites se fijan entre los 100 y 600-700 mg/día respectivamente (19).

Finalmente, hay que subrayar que los efectos de Col y grado de saturación de los ác. grasos dietéticos no son independientes: las modificaciones en la colesterolemia son más evidentes con dietas ricas en Col y ác. saturados que en las dietas ricas en Col y ác. insaturados.

Se recomienda un aporte de Col inferior a 300 mg/día (8, 11, 12, 13, 17, 20, 21).

Normas generales para la elaboración de una dieta

Con lo anteriormente expuesto se tienen unas bases generales para la elaboración de una dieta. Hay que destacar que las recomendaciones citadas se han hecho, en general, para adultos puesto que están basados en trabajos experimentales, clínicos y epidemiológicos en adultos. Mientras no se disponga de estudios parecidos en niños, parece razonable adaptar estas recomendaciones a la población pediátrica, haciendo especial referencia a determinados aspectos (aporte calórico y ciertos nutrientes como calcio, etc.).

Para elaborar una dieta es preciso conocer los hábitos dietéticos de la población a la que va destinada y la composición de los alimentos más comúnmente utilizados. En la Tabla II se especifica el porcentaje de cada uno de los alimentos grasos que se aporta con una dieta «normal» en un país mediterráneo (8).

Cantidad total de la grasa de los alimentos

Para disminuir el aporte lipídico total hay que eliminar mantequilla y escoger carne de los animales menos grasos como aves (sin piel) y conejo (5-8 g de grasa/100 g) o animales jóvenes (ternera, cordero lechal: 8-12 g de grasa/100 g), así como las de caza (5-8 g/100 g) y desestimar la carne de cordero, cerdo o buey (20-30 g/100 g). Los pescados tienen un menor contenido graso que las carnes, tanto los pescados blancos (1-2 g/100 g), como los azules (7-14 g/100 g).

TABLA II
GRASAS EN LA DIETA

Mantequilla, aceite	45 %
Carne	30 %
Leche y productos lácteos	15 %
Cereales y frutos oleaginosos	5 %
Aves	2 %
Pescados	1 %

Soc. Franc. Pediatr., 1987.

Calidad de la grasa de los alimentos

Para conseguir una mayor calidad lipídica de la dieta hay que desechar los alimentos ricos en grasas saturadas como son las de procedencia de animales mamíferos (cordero, cerdo, buey, etc.); el conejo y la aves tienen un contenido en ác. linoleico algo superior.

Los aceites vegetales son ricos en ác. poliinsaturados de la vía n-6 (maíz, girasol, uva): contienen un 50-70 % de ác. linoleico y un 25-30 % de ác. oléico. El aceite de oliva contiene un 80 % de ac. oleico, por lo que es fundamental para la vía n-9. El aceite de soja contiene ác. linoleico y linolénico, por lo que nutricionalmente es recomendable. La excepción entre los aceites vegetales lo constituye el aceite de coco, que es rico en ác. saturados (70 %). Los aceites vegetales no contienen isómeros trans (de baja biodisponibilidad), al contrario que las grasas animales, y de la mantequilla, que los contienen en un 2-4 %. La margarina, que por su procedencia vegetal sería recomendable, pero en los procesos de hidrogenación industrial los hacen aparecer en porcentajes de un 10 a un 30 %. Así pues, tanto la mantequilla como ciertas margarinas industriales no son recomendables.

Otro punto de interés son las alteraciones que sufren los aceites al ser sometidos a altas temperaturas puesto que estudios en animales de experimentación han demostrado su posible toxicidad (pérdida de peso, disminución de la absorción de grasa, aumento del tamaño de hígado y riñones, alteraciones en la fertilidad, destrucción de las proteínas, vitaminas y ác. grasos esenciales, inhibición de ciertas actividades enzimáticas). Estos efectos nocivos están demostrados cuando se ingieren en altas cantidades, aunque cuando se ingieren dietas equilibradas con grasas de insaturación media y condiciones suaves de calentamiento los efectos perjudiciales no son fáciles de detectar (33).

En un estudio realizado por Pérez-Camino y col. (34) se demuestra un mejor comportamiento del aceite de oliva durante la fritura en comparación con el de girasol. Insisten los autores en la necesidad de reponer aceite en las freidoras domésticas, cualquiera que sea el aceite usado, aunque el de oliva puede ser usado más tiempo con un nivel inferior de alteración (aparición de glicéridos polares).

Los pescados constituyen el alimento protéico más recomendable por lo que hace referencia a las gra-

sas ya que incluso los pescados azules tienen mayor contenido en grasas que las carnes, y su calidad es mejor puesto que son ricos en ác. grasos insaturados de la vía n-3: ác. linolénico y sus derivados eicosapentanoico y docosahexapentanoico.

Colesterol de los alimentos

El contenido en Col de algunos alimentos se expone en la Tabla III. Como se puede ver las vísceras, y muy especialmente el seso, son alimentos muy ricos en Col. Otros alimentos ricos en Col son los productos de bollería industrial, de amplia difusión en España (35): el 81 % de los hogares españoles consumen estos productos; el 24,9 % de los preescolares los toman diariamente y el 47,1 % de manera no diaria. En un estudio realizado por Vázquez y col. (36) se demostró que en 5 tipos de dulces comerciales el contenido de Col y grasa saturada oscilaba entre 112-245 mg/100 g y 14-20,6 g/100 g respectivamente y en 4 tipos de madalenas comeciales dichos contenidos eran 948-1.772 g/100 g y 5,1-13,3 g/100 g respectivamente.

Puesto que tanto el contenido de la dieta en Col como en grasa saturada elevan la colesterolemia y que el poder hipercolesterimiante de la grasa saturada es mayor al del Col dietético, Connor y col. (37) han postulado el cociente colesterol/grasa saturada para expresar el poder aterogénico de un alimento. En la Tabla IV se expresa dicho cociente de algunos alimentos y de los productos de panadería comerciales estudiados por Vázquez y col. Debido a su alto índice Col/grasa saturada los dulces comerciales deben ser excluidos de la dieta sobre todo en pacientes hipercolesterolémicos. Su amplio uso en España puede ser una de las causas por lo que las concentraciones de Col están aumentando en niños españoles.

TABLA III
CONTENIDO EN COLESTEROL

	mg/100 g
Riñones Hígado Corazón Mollejas	250-400
Seso	2.000
Huevos	500
-por unidad-	300
Mantequilla	250
Marisco	150-250

TABLA IV
INDICE DE CONNOR

Alimento (por 100 g)	Indice col/gs
Pescado blanco	4
Marisco	5-6
Pollo (sin piel)	6
Ternera, cerdo, cordero	9-18
Quesos	6-26
Huevo	29
Grasas (55 g)	
Vegetales	8
Mayonesa	10
Margarina blandas	10
Mantequilla	37
Helados	13-38
Leche	7
Dulces comerciales	23-27
Madalenas comerciales	52-102

Otros nutrientes de la dieta

No se ha demostrado en el hombre que los hidratos de carbono o las proteínas modifiquen la concentración de Col o triglicéridos plasmáticos. Aunque el alcohol aumente el C-HDL su uso debe estar totalmente prohibido en niños por motivos obvios.

Respecto a la fibra dietética, que se ha probado que puede descender la colesterolemia entre un 4-10 % en el adulto, no hay recomendaciones específicas en niños. Su uso en altas cantidades puede interferir la absorción de algunos nutrientes como ciertos minerales, y es dificultoso hacer dietas con contenidos altos de fibra por las grandes diferencias existentes según las tablas de composición de alimentos que se utilice.

Dietas hipocolesterolemiantes en España

Aunque existen múltiples dietas recomendadas por diferentes instituciones prácticamente todas ellas están destinadas a la población adulta. Además, al analizarlas detenidamente se objetiva diferencias importantes entre ellas, tanto en macro como micronutrientes. La gran mayoría son hiperproteicas y algunas de ellas no cumplen las recomendaciones respecto a la calidad lipídica. Probablemente estas discrepancias son debidas a que no se ha tenido en cuenta la grasa vehiculizada en algunos alimentos (carnes, legumbres, cereales, etc.) y que han sido confeccionadas utilizando distintas tablas de composición de alimentos (muchas veces tablas anglosajonas).

Por ello hemos elaborado en la Unidad de Nutrición dietas basadas en platos habituales de la cocina española, apetecibles para niños y de coste económico «normal», tomando fundamentalmente la composición de alimentos de las tablas españolas (38) y cuando en éstas la información era incompleta (fundamentalmente en calidad lipídica) las francesas (39). Dichas dietas cumplen las recomendaciones actuales aunque hay que destacar la diferencia que existe en la calidad lipídica según se utilice aceite de oliva exclusivamente, o aceite de oliva para guisar y de maíz para condimentar:

— Utilizando aceite de oliva exclusivamente: Ac. saturados 4 % del total de calorías. Ac. monoinsaturados 19 % del total de calorías. Ac. poliinsaturados 6 % del total de calorías.

— Utilizando aceite de oliva para guisar y aceite de maíz para condimentar: Ac. saturados 5 % del total de calorías. Ac. monoinsaturados 15 % del total de

calorías. Ac. poliinsaturados 10 % del total de calorías.

Ambas dietas aportan proteínas 15 %, lípidos 30 % y carbohidratos 55 %. Como se objetiviza las segundas dietas cumplen mejor los requisitos recomendados para dietas españolas (20, 21) por lo que son las que recomendamos a nuestros pacientes con hipercolesterolemia familiar (40). En un estudio realizado con 17 niños con el anterior diagnóstico, el 47 % de ellos respondieron al tratamiento dietético, con descenso porcentuales del Col total del 13,4 % y del C-LDL del 25 %, sin cambios en las concentraciones del C-HDL. Estas cifras son comparables a las citadas en la literatura. En todos los casos la dieta fue bien aceptada y tolerada por los pacientes por lo que es la que seguimos preconizando.

Bibliografía

1. The Lipid Research Clinics Program Epidemiology Committee: «Plasma lipid distributions in selected North American populations». *The LRCPPS Circulation,* 1979; 60: 427-39.

2. BRESLOW, J. L.: «Dieta, hiperlipidemias y aterosclerosis: Aspectos pediátricos». En: *Tratado de Nutrición en Pediatría.* R. M. Suskind. (Ed.). Salvat. Barcelona, 1985: 417-28.

3. CRESANTA, J. L.; BURKE, G. L.; DOWNWY, A. M.; FREEDMAN, D. S.; BERENSON, G. S.: «Prevención de la aterosclerosis en la infancia». *Clin. Pediatr. N. A.,* 1986; 4: 881-905.

4. KWITEROVICH, P. O.: «Biochemical, clinical, epidemiologic, genetic and pathologic data in the pediatric age group relevant to the cholesterol hypothesis». *Pediatrics,* 1986; 78: 349-62.

5. LAVER, R. M.; LEE, J.; CLARKE, W. R.: «Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels. The Muscatine study». *Pediatrics,* 1988; 82: 309-18.

6. SRINIVASAN, S. R.; FREEDMAN, D. S.; SHARMA, C.; WEBBER, L. S.; BERENSON, G. S.: «Serum apolipoproteins A-I and B in 2,854 children from a viracial community: Bogulasa heart study». *Pediatrics,* 1986; 78: 189-200.

7. NEWMAN, W. P.; RESTREPO, C.: «Evolution of the atherosclerotic process in childhood». *Report of the 95th Ross Conference on Pediatric Research: Prevention of adult atherosclerosis during childhood,* 1987.

8. Comite de Nutrition. Soc. Franaise de Pédiatrie: «Controle diététique de la cholestérolémie et prevention de l'athérome». *Arch. Fr. Pediatr.,* 1987; 44: 211-7.

9. LAROSA, J.; FINBERG, L.: «Preliminary report from a conference entitled. Prevention of adult atherosclerosis during childhood». *J. Pediatr.,* 1988; 112: 317-8.

10. JACOBSON, M. S.; LILLIENFIELD, D. E.; ENGIN, M. S.: «The pediatrician's role in atherosclerosis prevention». *J. Pediatr.,* 1988; 112: 836-41.

11. WIEDMAN, W.; KWITEROVICH, P.; JESSE, M. J. et al.: «Diet in the healthy child: American Heart Association. Nutrition Committee Report». *Circulation,* 1983; 67: 1.411A-1.414A.

12. WINDER, E. L.; BERENSON, G. S.; EPSTEIN, F. H. et al.: «Summary and recommendations of the conference on blood lipids in children. Optimal levels for early prevention of coronary artery disease». *Prev. Med.,* 1983; 12: 728-40.

13. Consensus Conference of National Institute of health: «Lowering blood cholesterol to prevent heart disease». *JAMA,* 1985; 253: 2.080-6.

14. Study Group, European Atherosclerosis Society: «Strategies for the prevention of coronary hearth disease: A policy statement of the European Atherosclerosis Society». *European Heart J.,* 1987; 8: 77-88.

15. Committee on Nutrition AAP: «Indications for Cholesterol testing in children». *Pediatrics,* 1989; 83: 141-2.

16. Committee on Nutrition AAP: «Prudent lifestyle for children: Dietary fat and cholesterol». *Pediatrics,* 1986; 78: 521-5.

17. Study Group, European Atherosclerosis Society: «The recognition and management of hyperlipidaemia in adults: A policy statement of the European Atherosclerosis Society». *European Heart J.,* 1988; 8: 571-600.

18. MATAIX, J.: «Calidad lipídica de la dieta: Repercusiones funcionales». En: *Avances en Nutrición de la Infancia.* Vol. 2. A. Gil (Ed.). Jarpyo. Madrid, 1987: 19-49.

19. CARMENA, R.; ASCASO, J. F.: «Tratamiento dietético de las hiperlipoproteinemias». En: *Hiperlipoproteinemias. Clínica y Tratamiento.* R. Carmena (Ed.). Doyma. Barcelona, 1988: 119-28.

20. Documento Oficial de la Soc. Esp. Arterioesclerosis: «Recomendaciones para la prevención de la arterioesclerosis en España». *Clin. Invest. Arterioesclerosis,* 1989; 1: 1-9.

21. Consenso para el control de la colesterolemia en España: *Ministerio de Sanidad y Consumo,* 1989.

22. RUIZ, M.; PERAMO, B.; G. AGUADO, J. y col.: «Patrón normal de colesterol en niños de la C. A. de Madrid». *XIV Reunión Sección Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.* AEP. Sevilla, 1989.

23. MUÑOZ, M. T.; SUAREZ, L.; COBALEDA, A. y col.: «Alimentación y niveles séricos de colesterol total en niños y adolescentes de una muestra de la población de Madrid». *XIV reunión Sección Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.* AEP. Sevilla, 1989.

24. SARRIA, A.; PEREZ, V.; OSMAN, O. y col.: «Colesterol sérico en niños de 1 a 15 años de edad. Contribución al conocimiento de valores químicos». *XIV Reunión Sección Gastroenterológica y Nutrición Pediátrica.* AEP, Sevilla, 1989.

25. TOJO, R.; PAVON, P.; FRAGA, J. M. y col.: «Niveles de colesterol, LDL-C y HDL-C en niños y adolescentes de Galicia». *XIV Reunión Sección Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.* AEP, Sevilla, 1989.

26. PLAZA, I.: «Prevención primaria de la aterosclerosis. Factores de riesgo coronario en niños y adolescentes españoles». *Tesis doctoral.* Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid, 1985.

27. OLIVERA, J. E.; ELCARTE, R.; SADA, J. y col.: «Estudio comparativo de los valores lipídicos de la población infantojuvenil de Navarra, con otras poblaciones de referencia». *XIV Reunión Sección Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.* AEP. Sevilla, 1989.

28. GONZALEZ, C.; MARTINEZ, M.; BRETO, M.; ROMAR, A.: «Apolipoproteínas y lípidos séricos en una población sana». *Rev. Diag. Biol.,* 1985; 34: 82-7.

29. SARRIA, A.; MUR, M.; LAZARO, A. y col.: «Lípidos séricos en niños aragoneses con riesgo aterogénico». *XIV Reunión Sección Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.* AEP. Sevilla, 1989.

30. DAPENA, F. J.; MOLINA, C.; PEREZ, M. y col.: «Lípidos y lipoproteínas en niños portadores de factores de riesgo cardiovascular». *XIV Reunión Sección Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.* AEP. Sevilla, 1989.

31. CRAWFORD, M. A.: «Essential fatty acids and brain development». En: *Lipids in Modern Nutrition.* M. Horisberger, V. Bracco (Eds.). Raven Press. New York, 1987: 67-78.

32. KEYS, A.; ANDERSON, J. T.; GRANDE, F.: «Serum cholesterol response to changes in diet». *Metabolism,* 1965; 14: 766-77.

33. DOBARGANES, M. C.: «Aspectos generales de las grasas calentadas». *Grasas y aceites,* 1980; 31: 417-22.

34. PEREZ CAMINO, M. C.; MARQUEZ-RUIZ, G.; DOBARGANES, M. C.: «Alteración de grasas saturadas en fritura. Comportamiento de aceites de oliva y girasol en freidoras domésticas». *Grasas y aceites,* 1987; 38: 307-12.

35. *Estudio de hábitos de alimentación infantil,* 1988. Dpto. Médico Milupa. Valdemoro, 1988.

36. VAZQUEZ, C.; MATALLANA, M. C.; GUTIERREZ, L.; ORZAEZ, M. T.; DIAZ, A.; VAZQUEZ, J.: «Indice colesterol/grasa saturada de algunos productos de panadería». *I Congreso Nacional S. Esp. Arterioesclerosis.* Madrid, 1989.

37. CONNOR, S. L.; GUSTAFSON, J. R.; ARTAUD-WILD, S. M.; FLAWELL, D. P.; CLASSICK-KOHN, C. J.; HATCHER, L. F.; CONNOR, W. E.: «The cholesterol/satured fat index: an indication of the hypercholesterolemic and atherogenic potential of food». *Lancet,* 1986; 1: 1.229-32.

38. VARELA, G.: «Tablas de composición de alimentos». *Instituto de Nutrición CSIC.* Madrid, 1983.

39. RANDOIN, L. y col.: «Tables de composition des Aliments». Jacques Lanore Edition. París, 1976.

40. MONTERO, C.; GILSANZ, A.; DALMAU, J.: «Hipercolesterolemia familiar: estudio bioquímico (C-total, C-LDL, C-HDL, triglicéridos, apo A y b), tratamiento dietético y proticol». *XIV Reunión Sección Gastroenterología y Nutrición.* AEP. Sevilla, 1989.

Fecha recepción: 10-11-89
Fecha aceptación: 24-11-89

J. DALMAU
Hospital «La Fe»
Valencia

7.2.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA.

- Acta Pediatr Esp 1993; 51 (nº extra): 74-80.

Mesa Redonda II

Tratamiento farmacológico de las hiperlipoproteinemias en la edad pediátrica

J. Dalmau

Unidad de Nutrición. Hospital Infantil «La Fe»

Introducción

En los niños y adolescentes afectos de hiperlipoproteinemia, que tras un mínimo de 3 meses de tratamiento dietético (dieta fase 2), siguen presentando niveles patológicos de C-LDL debe valorarse el tratamiento farmacológico[1-5]. Dado que dicho tratamiento es en principio de por vida, que todos los fármacos tienen efectos secundarios y que actúan sobre un organismo en crecimiento, la elección del(los) fármaco(s) constituye un problema importante. Por ello es necesario el conocimiento de los fármacos disponibles en la actualidad (mecanismo de acción, eficacia, efectos secundarios y dosis), así como la experiencia pediátrica en su utilización.

Fármacos de primera línea

1. Resinas quelantes de ácidos biliares: colestiramina y colestipol

Son los fármacos de los que se dispone de mayor experiencia en la edad pediátrica[3-10]. Su mecanismo de acción es mediante su conjugación con los ácidos biliares en intestino delgado, con lo que se interrumpe la circulación enterohepática y se aumenta la excreción fecal de ácidos biliares y colesterol hasta 15 veces, dependiendo de la dosis administrada. Secundariamente se producen dos cambios compensadores en el metabolismo hepático: a) aumento de receptores de LDL hepáticos, por lo que aumenta el catabolismo de C-LDL; b) aumento de la actividad de la HMG-CoA-reductasa, por lo que aumenta la síntesis de colesterol en el hígado, aunque en menor cuantía (hasta un máximo de 3 veces) que el aumento de excreción intestinal de colesterol y su catabolismo[11,12].

Descienden el colesterol total (C-total) y C-LDL hasta 15 y 21% respectivamente[4,8,13]. El efecto depende de la dosis administrativa y de la concentración pretratamiento de C-total y C-LDL, y no depende del peso del paciente[14]. El efecto máximo aparece a las 2 semanas de iniciado el tratamiento. Puede haber un aumento transitorio de los triglicéridos, efecto que desaparece gradualmente en 4 semanas. No tienen efecto predecible sobre la concentración plasmática de C-HDL.

Las resinas tienen varios efectos secundarios que no son graves: a) Mal sabor, que unido a las altas dosis que habitualmente hay que utilizar facilitan el abandono del tratamiento. b) Sintomatología digestiva: náuseas, malestar abdominal y principalmente estreñimiento. c) Malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) y ácido fólico, por lo que es obligado controlar analíticamente sus concentraciones plasmáticas y suplementarlas[15]. d) Malabsorción de grasa y con esteatorrea. e) Su uso continuado puede producir cálculos biliares y acidosis hiperclorémica. f) Pueden unirse en intestino a otros fármacos e inhibir su absorción (clortiazida, fenilbutazona, fenobarbital, anticoagulantes orales, tiroxina y digital), por lo que se recomienda que estos medicamentos sean ingeridos 1 hora antes o 4 horas después de tomar la resina. g) Puede haber aumento transitorio de fosfatasas alcalinas y transaminasas, aunque no es frecuente y no significa que sean hepatotóxicos.

La dosis de colestiramina depende de las concentraciones iniciales de C-total y C-LDL. En la tabla I, tomada de Kwiterovich[15] y aceptada por el National Cholesterol Education Program de EEUU[5], se muestra las dosis recomendadas. Las dosis de colestipol debe ser por lo menos 1,25 veces mayor que la de colestiramina[3,11], aunque se ha utilizado a bajas dosis iniciales (0,125 g/kg) con el fin de disminuir los efectos secundarios y aumentar posteriormente a 0,25 g/kg si la tolerancia es buena y su eficacia no es satisfactoria[16].

Debido a que las resinas no se absorben, no tienen toxicidad sistémica, por lo que son potencialmente seguras en niños[5], lo cual ha sido confirmado en diferentes estudios a corto y medio plazo[4,7-10]. El problema princi-

Tabla I

Niveles de lipoproteínas tras dieta		Dosis mínima colestiramina (g/día)
C-total (mg/dl)	*C-LDL (mg/dL)*	
< 245	< 195	4
245-300	195-235	8
301-345	236-280	12
> 345	> 280	16

Kwiterovich, 1987

pal con estos fármacos es su aceptabilidad y adherencia al tratamiento prolongado[17-19], por lo que hay que practicar medidas que facilitan su cumplimiento (información detallada a padres y niños, premios, ingesta mezclado con zumo o alimentos blandos como yogur, cambios de preparado comercial, etc.).

En España los preparados comerciales se presentan en sobres de 3 g (resina vinilbencénica microporosa), sobres de 4 g o en polvo con cucharadita dosificadora de 4 g (colestiramina) y en sobres de 5 g (colestipol), oscilando su coste desde 32 a 51 pts./día (colestiramina) a 111 pts./día (colestipol), calculando dicho coste a la dosis mínima diaria (4 g de colestiramina y 5 g de colestipol).

2. Fibratos

De las sucesivas generaciones de fibratos (clofibrato; gemfibrocil; fenofibrato y bezafibrato), sólo el fenofibrato[19-22] y el bezafibrato[23] han sido utilizados en niños.

Su mecanismo de acción sólo es parcialmente conocido y no es igual para cada fármaco. La acción predominante es a nivel periférico aumentando la actividad de la lipoproteinlipasa, lo cual aumenta el catabolismo de VLDL e IDL a LDL. Además inhibe la síntesis hepática de VLDL y triglicéridos, por lo que son fármacos fundamentalmente hipotrigliceridemiantes. Se desconoce el mecanismo por el cual aumenta la concentración de C-HDL[3,11]. El fenofibrato actúa como inhibidor no competitivo de la HMG-CoA-reductasa[22].

Los efectos secundarios son infrecuentes, ocurriendo en menos del 5% de los casos: molestias gastrointestinales, erupciones, eosinofilia, leucopenia. Pueden ocasionar hiperglucemia y cálculos biliares; el fenofibrato no tiene efectos litogénicos[22]. Potencian los efectos de anticoagulantes orales. Pueden producir aumento de transaminasas y fosfatasas alcalinas.

Los estudios citados que han utilizado el fenofibrato en niños han mostrado descensos del C-total en un 20-25%, de la apoproteína B en un 26% y triglicéridos hasta 39%; la dosis recomendada es de 5 mg/kg. El bezafibrato, a dosis de 10-20 mg/kg, desciende el C-total en un 22%, con ascenso del C-HDL del 15%. En general son fármacos bien tolerados, aunque los autores que los han utilizado no recomiendan su uso en el tratamiento inicial puesto que su seguridad a largo plazo no ha sido probada en niños, recomendándolos sólo si no se puede utilizar las resinas.

El coste diario de fenofibrato para un hipotético niño de 10 años en el percentil 50 de peso (32 kg) es de 15 pts./día y de bezafibrato 36 pts./día, a las dosis citadas anteriormente.

3. Acido nicotínico

Su mecanismo de acción es mediante la inhibición de la lipólisis en tejido adiposo, con lo que disminuye los acidos grasos libres que llegan al hígado, lo cual produce disminución de la síntesis de VLDL y de sus partículas hijas IDL y LDL. Otros mecanismos involucrados son una menor esterificación hepática de triglicéridos y un aumento de la actividad de la lipoproteinlipasa. Es un fármaco principalmente hipotrigliceridemiante, aunque también desciende C-total, C-LDL, C-VLDL y aumenta C-HDL[3,5,11].

Tiene con frecuencia numerosos efectos secundarios: vasodilatación y prurito cutáneo (que disminuye con la administración de ácido acetilsalicílico treinta minutos antes de la administración del fármaco, y tras varias semanas de tratamiento). Produce vómitos, diarrea, dispepsia e incluso se ha publicado casos de úlcera péptica. Ocasiona alteraciones de la función hepática aumento de la bilirrubina y transaminasas. Mala tolerancia a la glucosa, hiperuricemia. Si estos efectos secundarios ocurren, debe disminuirse la dosis (no suspenderlo) y aumentarla de nuevo gradualmente. Está contraindicado si coexiste diabetes, úlcera gástrica o hiperuricemia.

Por todo ello no es un medicamento indicado hasta después de la pubertad[11]. En EEUU se ha utilizado en niños mayores asociado a la colestiramina cuando ésta ha sido sólo parcialmente efectiva[4].

No está comercializado en España. La próxima comercialización del acipimox, un derivado de la misma potencia pero con escasa incidencia de efectos secundarios, abrirá nuevas perspectivas.

4. Inhibidores de la hidroxi-metil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa)

El primer inhibidor de la HMG-CoA reductasa (compactina) fue descubierto en 1976 por Endo a partir del *Penecillum citrinum* y posteriormente se aisló la lovastatina (mevinolina) a partir de cultivos de *Monascus ruber* y de *Aspergillus terreus*. Actualmente se dispone también de la sinvastatina y de la pravastatina, y está en fase de experimentación la fluvastatina.

Estos metabolitos fúngicos tienen gran similitud estructural con la enzima HMG-CoA reductasa. La inhibición de este sustrato natural por los fármacos citados es competitiva, reversible y con una afinidad 10.000 veces mayor. El mecanismo de acción a nivel celular es mediante la inhibición de la síntesis de colesterol. Este bloqueo desencadena una respueta reguladora mediante el aumento de la actividad de los receptores de LDL, fundamentalmente a nivel hepático, lo cual conlleva una disminución de los niveles de C-LDL a través de dos vías: a) promoviendo la captación directa de las LDL circulantes por el hígado, y b) aumentando la captación hepática de VLDL y restos de VLDL, que son las precursoras de las LDL. Debido a esto último, una menor cantidad de VLDL es transformada en LDL, contribuyendo de esta manera a la disminución de los niveles de LDL. Por otra parte, la disminución de triglicéridos observada habitualmente durante el tratamiento con es-

tos fármacos ser consecuencia del aumento de la eliminación directa de las VLDL y restos de VLDL. Pueden elevar los niveles de C-HDL, por lo menos en algunos pacientes, aunque se desconoce por qué mecanismo[3,24].

Son fármacos bien tolerados, aunque no se ha evaluado sus efectos secundarios a largo plazo: Aumento de transaminasas, proporcional a la dosis, aunque se desconoce a si dicha elevación puede producir lesión hepática permanente; ocurre en menos del 2% de los pacientes. Miopatía (definido como dolor o debilidad muscular difuso, no atribuible al ejercicio, acompañado por un aumento de la creatín-quinasa superior a 10 veces del valor normal), pudiendo ser intermintente o severa. Molestias gastrointestinales y estreñimiento. Insomnio. Aunque no ha sido corroborado en humanos, se especula la posibilidad de aparición de cataratas[3,25]. La posible aparición de alguno de estos efectos parece ser dependiente del tiempo de utilización, por lo que se debe controlar bioquímica y oftalmológicamente a los pacientes mientras dure la administración del fármaco. En EEUU no está probado su uso en niños[5, 26], por lo que en los estudios en los que se han utilizado se ha precisado el consentimiento de los padres[27,28].

Debido a la falta de experiencia a largo plazo en pacientes pediátricos, la lovastatina debe reservarse para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en sus formas graves, habiéndose mostrado efectivo o parcialmente efectivo en los casos receptor-LDL deficiente[4,29,30] o tras trasplante hepático[31], pero ineficaz en las formas receptor-LDL negativo[27,30,32], por lo que en estos casos debe recurrirse a terapéuticas más agresivas[33], siendo únicamente eficaces las diferentes técnicas de plasmaféresis y/o el trasplante hepático[31,34-37].

La dosis de lovastatina utilizada en pediatría es de 2 mg/kg[27]. Dado que suele utilizarse en niños mayores y adolescentes, suele iniciarse con 20 mg/día, pudiéndose incrementar hasta 40 mg/día según el peso y el perfíl lipídico a dosis menores. En pacientes de 15 a 20 años de edad se ha administrado lovastatina a dosis de 80 mg/día y sinvastatina a 40 mg/día[4], habiéndose conseguido descensos de C-LDL hasta del 50%. La administración en dos dosis diarias parece ser más efectiva que en una sola dosis[3]. Actualmente se está realizando en EEUU un estudio con lovastatina en pacientes de 10 a 19 años, con el fin de valorar su eficacia y efectos secundarios a largo plazo[5]. No hay estudios con provastatina en niños.

El coste diario de lovastatina (dosis 40 mg/día) es de 327 pts. y el de sinvastatina (dosis 20 mg/día) es de 234 pts./día.

5. Probucol

Es un fármaco que estaba considerado de segunda línea para el tratamiento de las hiperlipoproteinemias, puesto que disminuye la concentración de C-HDL y por ser un compuesto altamente hidrófobo que persiste en tejido adiposo hasta 6 meses después de suspender su administración. Sin embargo, tras los trabajos de Steinberg[38] sobre su mecanismo de acción de Yamamoto y col.[39] demostrando la regresión de xantomas en humanos y de Kita y col.[40] que demostraron el retraso en el desarrollo de aterosclerosis en conejos, su uso vuelve a preconizarse.

Su mecanismo de acción, no totalmente conocido, puede ser doble; 1º El procubol se incorpora en el seno de las moléculas de LDL con cambios estructurales de las mismas, por lo que serían aclaradas del plasma por un mecanismo no receptor dependiente. 2º La oxidación de las LDL es el paso clave en el desarrollo de las células espumosas, que son la lesión inicial aterosclerótica patognomónica; el probucol, como agente antioxidante, inihibe la oxidación de las LDL, por lo que puede dificultar la progresión de la lesión ateromatosa; este efecto antioxidante es independiente de su efecto hipocolesterolemiante[3,41]. Reduce el C-HDL probablemente en relación con la disminución de la síntesis de apoproteína AI; sin embargo, esta reducción está correlacionada con la reducción del tamaño de los xantomas[39], lo cual indica la falta de conocimientos acerca de las implicaciones fisiológicas del descenso de C-HDL[41]. Se desconoce si dicha disminución de C-HDL puede contrarrestar los beneficios de la reducción de C-LDL.

Es un fármaco con pocos efectos secundarios y poco intensos: meteorismo; náuseas; eosinofilia; prolongación del espacio QT en el ECG, por lo que aunque no produce arritmias no debe emplearse en pacientes que toman fármacos con acción en dicho espacio QT o que padecen arritmias.

Es un fármaco escasamente empleado en pediatría. Ha sido utilizado a dosis de 10 mg/kg, obteniendo descensos del C-LDL entre 15 y 21%, y de la apoproteína B del 26%[42-44]. En estos trabajos existió un descenso del C-HDL, aunque en ningún paciente por debajo de los valores absolutos normales para la edad ni de forma relativa respecto a las cifras de C-total, por lo que los autores de los citados estudios concluyen que es un fármaco que ofrece una alternativa terapéutica cuando las resinas no se toleran o se han mostrado inefectiva. Asimismo ha sido utilizado en terapia combinada junto a otros fármacos, a dosis de hasta 30 mg/kg[29,30], dado que su mecanismo de acción es diferente a todos los demás hipocolesterolemiantes, y no receptor dependiente, lo cual lo hace un fármaco indicado en este tipo de terapias combinadas, fundamentalmente en la hipercolesterolemia familiar homozigota[41].

El coste del tratamiento con probucol para un hipotético niño de 10 años en el percentil 50 de peso (32 kg) es de 22 pts./día a la dosis de 10 mg/kg.

6. Otros fármacos

Los fármacos considerados de segunda línea (neomicina, tiroxina, etc.) no están indicados en pediatría por sus importantes efectos secundarios[3].

ACTA PEDIATRICA ESPAÑOLA, Vol. 51, N.º EXTRA ABRIL, 1993

Condiciones para iniciar el tratamiento farmacológico

Las pautas generales de tratamiento farmacológico están basadas en los datos obtenidos en estudios realizados en hombres de edad media, datos que han sido extrapolados a mujeres; no existen estudios a largo plazo en niños y adolescentes en los que se haya valorado eficacia, seguridad, crecimiento y posibles efectos secundarios tardíos[45]. Además los estudios con tratamietno farmacológico en pacientes pediátricos casi siempre han sido realizados en casos de hipercolesterolemia familiar, y cabe la posibilidad de que otras formas de hiperlipoproteinemias no respondan de manera similar. Por otra parte, la eficacia de los fármacos ha sido valorada casi exclusivamente por las reducciones de C-total y C-LDL, y otros parámetros como las apoproteínas AI y B y la lipoproteína (a) pueden tener significado pronóstico y terapéutico. Estas consideraciones muestran la dificultad de la elección del tratamiento farmacológico, el cual no puede recomendarse de manera rutinaria[46].

Por todo ello debe evaluarse de manera individualizada a cada paciente antes de iniciar un tratamiento farmacológico. Dicha valoración requiere diversos estudios analíticos seriados y la cooperación de un equipo médico (lipidólogo, dietista, cardiólogo, psicólogo, etc.), por lo que parece aconsejable remitir al paciente a un centro especializado[5,19,45,47], donde antes de iniciar el tratamiento se debe valorar las siguientes condiciones:

1. Efectuar un diagnóstico etiológico y haber demostrado que se trata de: a) hipercolesterolemia primaria; b) hipercolesterolemia secundaria mantenida a pesar de un tratamiento etiológico correcto.

Hasta hace pocos años sólo indicaba el tratamiento farmacológico en las formas primarias. Actualmente, debido a que alguna de las formas secundarias pueden persistir a pesar de haber remitido la enfermedad de base (como el síndrome nefrótico o diabetes), puede estar indicado el uso de medicamentos en dichas formas secundarias, con un enfoque similar a las formas primarias[48-51]. Otras causas de hiperlipoproteinemias secundarias son la administración de diferentes fármacos (anticonceptivos orales, corticoides, etc.). Asimismo, ha sido descrito hipotiroidismo en pacientes hipercolesterolémicos que clínicamente no presentaban signos o síntomas de dicha enfermedad, por lo que se sugiere que en pacientes hipercolesterolémicos debe realizarse hormonas tiroideas entre los análisis rutinarios iniciales[52,53].

2. Haber comprobado la falta de respuesta o respuesta parcial a una dieta bien regulada durante un mínimo de medio a un año. En casos de hipercolesterolemia severa (hipercolesterolemia familiar hetero y homocigota) puede bastar menos tiempo.

3. Edad: no se conoce la edad idónea para iniciar un tratamiento farmacológico. Debido a que el tratamiento dietético no debe iniciarse antes de los 2 años y que debe valorarse su eficacia durante un periodo mínimo de 6 a 12 meses, no debería iniciarse el tratamiento farmacológico hasta pasados los 3 años. Sin embargo, se desconoce si tratamientos farmacológicos iniciados tan precozmente son eficaces para prevenir accidentes cardiovasculares en épocas más tardías de la vida, y si los diferentes fármacos son seguros a largo plazo; a estas importantes cuestiones se une el elevado coste del tratamiento. Por todo ello, y dado que la lesión anatomopatológica aterosclerótica puede empezar a evidenciarse sobre los 10 años, si está indicado el uso de fármacos, éstos deben prescribirse a partir de los 10 años[5]. En cualquier caso, el médico debe valorar de manera individual cada caso, puesto que existen circunstancias en las cuales puede estar indicado iniciar el tratamiento más precozmente (niveles extremadamente altos de C-LDL, concurrencia de varios factores de riesgo, gran ansiedad familiar, etc.)[5,18,54].

4. Otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular acompañantes: Existen casos individuales que se aproximan a los anteriores requisitos, sin cumplirlos de forma exclusiva. En estos casos deben ser tenidos en cuenta otros factores. El National Cholesterol Education Program[5] refiere como factores de riesgo comprobados: a) Historia familiar precoz de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular o vascular periférica oclusiva (definida como de comienzo antes de los 55 años en padres, hermanos, tíos o abuelos); b) Tabaquismo. c) Hipertensión. d) Concentraciones de C-HDL inferiores a 35 mg/dl. e) Obesidad severa (igual o mayor del 30%, o igual o mayor del percentil 95 del peso para la altura). f) Diabetes mellitus. g) Sedentarismo.

Junto a estos factores generales, hay otros que pueden coexistir, sobre todo en adolescentes, como el uso de contraceptivos orales, altas ingestas de alcohol y estrés psíquico, aunque los dos últimos no están comprobados en pacientes pediátricos.

De otros marcadores de riesgo aterogénico como las apoproteínas B y AI no se dispone en la actualidad de estudios epidemiológicos y evolutivos amplios, ni hay una técnica de referencia internacionalmente aceptada, por lo que existe controversia sobre si debe realizarse rutinariamente o no[55,56]. A pesar de las limitaciones metodológicas, los estudios realizados con diferentes técnicas (electroinmunoensayo, inmunodifusión con anticuerpos mono o policlonales, nefelometría, etc.) sugieren que la nefelometría es un método con validez clínica[57,58]. Debido a la dificultad del diagnóstico etiopatogénico de las hiperlipoproteinemias en la edad pediátrica, y a la existencia de una entidad clínica, la hiperapobetalipoproteinemia, que cursa con valores plasmáticos altos de apoproteína B con niveles normales o moderadamente elevados de C-total y C-LDL, y que puede diagnosticarse en la infancia[46,54,59-61], parece razonable la determinación de las apoproteínas B y AI para la mejor evaluación y posibles reevaluaciones de los pacientes, así como para descartar la existencia de hiperapobetalipoproteine-

ACTA PEDIATRICA ESPAÑOLA, Vol. 51, N.° EXTRA ABRIL, 1993

mia. Además, la apoproteína B parece se un parámetro fidedigno para la valoración de la respuesta al tratamiento dietético y farmacológico[18,44].

Parecidas consideraciones puede hacerse con respecto a la lipoproteína (a) (Lp(a)), la cual es un fuerte predictor de riesgo de enfermedad cardiovascular, independiente de los valores de C-total y C-LDL[62-64], y debido a que se transmite genéticamente puede detectarse en niños[46,65-67]. Así pues, concentraciones plasmáticas de Lp (a) patológicas constituye un factor de riesgo añadido, a valorar cuando hay que tomar una decisión terapéutica.

En la tabla II se resume los citados factores de riesgo que, además del C-LDL, pueden contribuir al desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Indicaciones del tratamiento farmacológico

Con el fin de evitar clasificaciones diagnósticas incorrectas[68], los pacientes con C-total superior a 225 mg/dl (percentil mayor de 99) en 2 ó más determinaciones debe efectuarse determinación de lipoproteínas y apoproteínas. Valorar el tratamiento farmacológico si tras un periodo mínimo de 6 meses de dieta;

– C-LDL≥190 mg/dL y/o apoproteína B≥130 mg/dL.

– C-LDL≥160 mg/dL con: a) historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz, o b) dos o más factores otros de riesgo (tabla II), a pesar de intentos para controlar dichos factores.

Esta pauta, arbitraria, está basada en la del National Cholesterol Education Program de EEUU[5].

Pauta terapéutica

El fármaco de elección son las resinas quelantes de ácidos biliares, a las dosis expuestas en la tabla I, aunque inicialmente es aconsejable empezar con dosis bajas (0,25 mg/kg) y aumentar las dosis según la tolerancia del paciente y la respuesta bioquímica. Si el paciente no tolera estos fármacos puede valorarse como alternativa los fibratos (fenofibrato o bezafibrato) o probucol.

Debe monitorizarse el perfíl lipoproteico cada 2-3 meses hasta conseguir valores normales para su edad. Si siguen patológicos tras dos o tres determinaciones debe valorarse terapia combinada con dos fármacos: resinas más probucol o resinas más fibratos, siendo esta segunda asociación más indicada si existe hipertrigliceridemia acompañante. Si la concentración de C-LDL y/o apoproteína B es muy elevada (hipercolesterolemia familiar heterocigota grave u homocigota receptor deficiente) se debe valorar tratamiento con inhibidores de HMG-CoA reductasa.

Cuando se normaliza el perfil lipídico debe monitorizarse los controles analíticos cada 6 meses.

Tabla II. Otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular

- Historia familiar de enfermedad cardiovascular antes de los 55 años en hermanos, padres, tíos o abuelos
- Tabaquismo
- Hipertensión
- C-HDL menor de 35 mg/dL
- Obesidad ≥30%
- Diabetes mellitus
- Sedentarismo
- Contraceptivos orales
- Apoproteína B>130 mg/dL
- Lipoproteína (a) > 30 mg/dL

Controles clínicos

Con la periodicidad citada debe controlarse:

– Seguimiento de la dieta, que debe mantenerse juntamente con el tratamiento farmacológico.

– Cumplimiento del tratamiento farmacológico empleando los métodos oportunos: información de padres y pacientes, premios, cambio de preparado comercial, etc.

– Control de crecimiento en peso y talla.

– Control de la tensión arterial.

Controles analíticos

Con la periodicidad citada se debe realizar los controles analíticos siguientes:

1. Control de la eficacia del fármaco:

a) obligados: colesterol total, lipoproteínas, apoproteínas, triglicéridos. b) recomendable: lipoproteína (a).

2. Control de efectos secundarios del fármaco:

a) generales: hematimetría, plaquetas, pruebas de coagulación, transaminasas, urea, glucosa y ácido úrico.

b) específico según el fármaco:

– resinas quelantes de ácidos biliares: vitaminas liposolubles, ácido fólico.

– fibratos: fosfatasas alcalinas.

– probucol: electrocardiograma.

– inhibidores de la HMG-CoA reductasa: fosfocreatínquinasa. Revisión oftalmológica anual.

Referencias bibliográficas

1. AHA Position Statement. «Diagnosis and treatment of primary hyperlipidemia in childhood». *Arteriosclerosis* 1986; 6: 685A-692A.

2. Comité de Nutrición Soc. Française Pediatr. «Controle diététique de la cholestérolémie et prevention de l'athérome». *Arch Fr Pediatr* 1987; 44: 211-217.

3. DR Illingworth, S Bacon. «Treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia with lipid-lowering drugs». *Arteriosclerosis* 1989; 9 supp. I: 121-134.

4. EA Stein. «Treatment of familial hypercholesterolemia with drugs in children». *Arteriosclerosis* 1989; 9 suppl 1: 145-151.
5. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children an Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89 suppl: 561-564.
6. CJ GLueck, Tsang RC, Fallat RW, Mellies M. «Therapy of familial hypercholesterolemia in childhood: Diet and cholestyramine resin for 24-36 months». *Pediatrics* 1977; 60: 437-443.
7. PO Kwiterovich. «Bile acid sequestran resin therapy in children». En: Pharmacologic control of hyperlipidemia. R. Fears (ed). Prouse Science Pu. Barcelona 1986: 55-66.
8. CJ Glueck, MJ Mellies, M Dine, T Perry, P Laskarzewski: «Safety and efficacy of long-term diet and diet plus bile acid-binding resin cholesterol a lowering therapy in 73 children heterozygous for familial hypercholesterolemia». *Pediatrics* 1986; 78: 338-348.
9. E Gallego, C Sturla, C Bustos, A Olivas, JL Barrionuevo, G Lledó: «Hiperlipemia en la edad pediátrica. Tratamiento farmacológico». XIV Reunión S^{cion} Gastroenterol-Nutr. Pediatr. AEP. Sevilla, 1989.
10. B Koletzko, I Kupke, U Wendel. «Treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents». *Acta Paediatr*, 1992; 81: 682-685.
11. MS Brown, JL Goldstein. «Drugs used in the treaetment of hyperlipoproteinemias». En Gilman AG, LS Goodman, TW Rall, F Murad (eds): Goodman and Gilmans's the farmacological basis of therapeutics. 7th ed. Macmillan. New York 1985: 827-845.
12. JL Goldstein, MS Brown. «Familial hypercholesterolemia». En: CR Scriver, AL Beaudet; WS Sly, D Valle (eds): The metabolics basics of inherited disease. McGraw-hill Co. New York, 1989: 1215-1250.
13. K Widhalm. «Paediatric guidelines for lipid reduction». *Eur Heart J* 1987; 8 suppl E: 65-70.
14. JR Farah, PO Kwiterovich, CA Neill: «Dose-effect relation of cholestyramide in children and young adults with familial hypercholesterolemia». *Lancet* 1977, 1: 59-63.
15. PO Kwiterovich. «Disorders of lipid and lipoprotein metabolism». En: Rudolp Am (editor): Pediatrics. 8th ed. Appleton Longe. *Norwalk* 1987: 298-307.
16. G Schlierf, M Mrozik, CC Heuck et al. «Low dose colestipol in children, adolescents and young adults with familial hypercholesterolemia». *Atherosclerosis* 1982; 41: 133-138.
17. RJ West, JK Lloyd, JV Leonard. «Long term follow-up of children with familial hypercholesterolemia treated with cholestyramine». *Lancet* 1980; 2: 873-875.
18. J Dalmau, C Montero, M Bretó. «Tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia familiar: Experiencia de 8 años.» Reunión S^{cion} de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica AEP. Santiago de Compostela. Abril 1993.
19. J Rey, JP Farriaux, G Lenoir, D Rieu, J Schmitz, OH Wolff. «Les hyperlipoprotéinémies et al prevention de l'athérome chez l'enfant». XXVI Congrés de Pediatrie. Toulouse. 1981: 227-291.
20. J Steinmetz, C, Morin E Panek, G Siest, P Dronin. «Biological variations in hyperlipidemic children and adolescents with fenofibrate». *Clin Chim Acta* 1981; 112: 43-46.
21. P Chicaud, J Demange, P Drouin, G Debry. «Action du fénofibrate chez des enfants hypercholestérolémiques: Recul de 18 mois». Presse Méd 1984; 13: 417-419.
22. J Rey. «Comentarios a Nutrición en el metabolismo lipídico y las hiperlipidemias». En: Nutrición Clinica en la infancia. O Brunser, FR Carrazza, M Gracey, BL Nichols, J Senterre (eds.). Nestle Nutrition. Raven Press. New York, 1987: 211-215.
23. KAH Weeler, RJ West, JK Lloyd, J Barley. «Double blind trail of bezafibrate in familial hypercholesterolemia» *Arch Dis Child* 1985; 60: 34-37.
24. SM Grundy. «Experiencia con lovastatina: Estudios sobre su mecanismo de acción». En Grundy SM, Bearn AG (eds): El papel del colesterol en la alterosclerosis: Nuevas posibilidades terapeúticas. Medical Advisopry Council. Merck Sharp Dohme. Jarpyo Editores. Madrid 1989: 69-80.
25. JA Tobert, CL Shear, AN Chremos, GE Mantell. «Clinical experience with lovastatin». *Am J Cardiol* 1990; 65: 23F-26F.
26. MS Jacobson, DE Lillienfeld, MS Engin. «The pediatrician's role in atherosclerosis prevention». *J Pediatr* 1988; 112: 836-841.
27. R Uauy, GL Vega, SM Grundy, DM Bilheimer: «Lovastatin therapy in receptor-negative homozygous familial hypercholesterolemia: Lack of effect on low-density lipoprotein concentrations or turnover». *J Pediatr* 1988; 113: 387-392.
28. MD Tarantino, DJ McNamara, P Granstrom, RD Ellefson, FC Unger, JN Udall. «Lovastatin therapy for cholesterol esterstorage disease in two sisters». *J Pediatr* 1991; 118: 131-135.
29. I Obando, E Fernández, I Mongil et al. «Hypercolesterolemia familiar. Respuesta al tratamiento combinado con colestiramina y lovastatina». *An Esp Pediatr* 1990; 33; 58-60.
30. A Ausina, A Gilsanz, C Montero, J Dalmau. «Estudio de receptores de colesterol LDL y respuesta del tratamiento con lovastatina en la hipercolesterolemia familiar homocigota». *An Esp Pediatr* 1991; 35: 327-331.
31. C East, SM Grundy, DW Bilheimer. «Normal cholesterol levels with lovastatin (mevinolin) therapy in a child with homozygous familial hypercholesterolemia followign liver transplantation». *JAMA* 1986; 256: 2843-2848.
32. JM Hoeg, TS Starzl, HB Brewer. «Liver transplation for treatment of cardiovascular disease: Comparison with medication and plasma exchange in homozygous familial hypercholesterolemia». *Am J Cardiol* 1987; 59: 705-707.
33. A Gilsanz, J Dalmau, M Bretó. «Dificultad del tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homozigota». *Medicina Clínica* 1992; 99; 78.
34. J Thiery, AK Walli, G Janning, D Seidel. «Low-density lipoprotein plasmpahaeresis with and without lovastatin in the treatment of the homozygous form of familial hypercholesterolemia». *Eur J Pediatr* 1990; 149; 716-721.
35. MA Lasunción, JL Teruel. «LDL-aféresis para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota». *Rev Esp Pediatr* 1991; 47: 261-264.
36. K Oette. «Low-density lipoprotein apheresis in the treatment of familial hypercholesterolemia». *Nutr Metab Cardio Vasc Dis* 1991; 1: 63-64.
37. DW Bilheimer, JL Goldstein, SM Grundy, TE Starzl, MS Brown. «Liver transplantation to provide low-density lipoprotein receptors and familial hypercholesterolemia». *N Eng J Med* 1984; 311: 1658-1664.
38. D Steinberg. «Studies on the mechanism of action of probucol». *Am J Cardiol* 1986; 57: 16H-21H.
39. A Yamamoto, Y Matsuuzawa, S Yokoyama, T Funahashi, T Yamamura, K Bun-Ichiro. «Effects of probucol on xanthoma regression in familial hypercholesterolemia». *Am J Cardiol* 1986; 27: 29H-35H.
40. T Kita, Y Naganro, M Yokode et al. «Probucol prevents the progression of atherosclerosis in watanabe heritable hyperlipidemia rabbit, an animal model for familial hypercholesterolemia». *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5928-5931.
41. JL Witztum. «Current approaches to drug therapy for the hypercholesterolemia patient». *Circulation* 1989; 80: 1101-1014.
42. P Sanjurjo, P Martul, M Sasieta, P Lafuente, F Ariza, I Cabeza. «Treatment with Provucol of children with familial hypercholesterolemia». *Acta Paediatr Scan* 1988; 77: 132-135.
43. J Dalmau, C Montero, A Gilsanz, M Bretó. «Hypercolesterolemia primaria IIa: eficacia del tratamiento con dieta y/o probucol en la edad pediátrica». *Rev Esp Pediatr* 1990; 46: 107-112.
44. C Montero, M Bretó, J Dalmau. «Importancia de la apoproteina B en el diagnóstico y seguimiento de las hiperlipoproteinemias en la edad pediátrica». *An Esp Pediatr* 1991; 35: 109-112.
45. RJ Havel, J Davignon, CA Dujovne et al. «Drug Therapy». Workshop VI. AHA Conference Report on Cholesterol. *Circulation* 1989; 80; 744-748.
46. JM Hoeg. «Pharmacologic and surgical treatment of dyslipidemic children and adolescents». En: CL Williams, EL Wynder (eds). Hiperlipidemia in childhood and the development of atherosclerosis. *Ann New York Academy of Sciences* 1991; 623: 275-284.

47. FA Franklin, RF Brown, CC Franklin. «Screening, diagnosis, and management of dyslipoproteinemia in children». Endocrinol. *Metabolism Clin N.A* 1990; 19: 399-437.
48. DR Illingworth, D Goven. «Management of lipoprotein abnormalities (review)». *Recent Adv Cardiol* 1987; 10: 71-101.
49. SM Grundy. «management of hyperlipidemia of kidney disease». *Kidney Int* 1990; 37: 847-853.
50. A Garg, SM Grundy. «Management of dyslipidemia in NIDDM» *Diabetes Care* 1990; 13: 153-169.
51. WF Keane, JV St. Peter. BL Kasiske. «Is the aggresive management of hyperlipidemia in nephrotic syndrome mandatory? *Kidney Int* 1992; 42 suppl 38: S134-S141.
52. A Lavin, AH Nauss. «Hypothyroidism in otherwise healthy hypercholesterolemic children». *Pediatrics* 1991; 88: 332-334.
53. N Caballo, MT Muñoz, J pozo, LA Pérez, J Argente: «Hipotiroidismo e hipercolesterolemia». An. Esp. Pediatr. 1992; 37; 425-427.
54. PO Kwiterovich. «Diagnosis and management of familial dyslipoproteinemia in children and adolescents». *Pediatr Clin N.A* 1990; 37: 1489-1523.
55. AD Sniderman, J Silberberg. «Is it time to measure apolipoprotein B?» *Arteriosclerosis* 1990; 10: 665-667.
56. GL Vega, SM Grundy. «Does measurement of apolipoprotein B have a place in cholesterol managment?». *Arteriosclerosis* 1990; 10: 668-671.
57. SM Marcovina, JJ Albers. «Standardization of the immunochemical determination of apolipoproteins A I And B: A report on the International Federation of Clinical Chemistry Meeting on Standarization of apolipoprotein A I and B measurements (basis for future consensus). *Clin Chem* 1989; 35: 2009-2015.
58. C Labour, J Shepherd, M Rosseneu. «Immunological assays of apolipoproteins in plasma: Methods and instrumentation». *Clin Chem* 1990; 36: 591-597.
59. JA Cortner, PM Coates, PR Gallagher. «Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood». *J Pediatr* 1990; 116: 514-519.
60. A Sarria, L Moreno, M Mur et al. «Hiperapobetaemia en niños. Consideraciones a propósito de 17 familias». *An Esp Pediatr* 1992; 38: 52-56.
61. K Widhalm, S Koch, R Pakosta, M Schurz, M Brendinger. «Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in children with and without familial history of premature coronary heart disease». *J Am College Nutr* 1992; 11; 32S-35S.
62. G Utermann. «The mysteries of lipoprotein (a)». *Science* 1989; 246; 904-910.
63. AM Scanu. «Lipoprotein (a), Twenty-five years of progress» *Arteriosclerosis* 1989; 9: 565-566.
64. M Seed, F Hoppichler, D Reaveley et al. «Relation of serum lipoprotein (a) concentration and apolipoprotein (a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia». *N Engl J med* 1990; 332; 1494-1499.
65. GM Kostner, A Czinner, KM Pfeiffer, M Bihari-Varga. «Lipoprotein (a) concentrations as risk indicators for atherosclerosis». *Arch Dis Child* 1991; 66: 1054-1056.
66. XL Wang, EL Wilcken, PB Dudman. «Early expression of the apolipoprotein (a) gene; Relationships betwen infants and their parents' serum apolipoprotein (a) levels». *Pediatrics* 1992; 89: 401-406.
67. C Montero, J García, M Gracia, A Abella, M Bretó, J Dalmau. «Niveles séricos de lipoproteina (a) en niños y adolescentes. Frecuencia de hiperlipoproteinemia (a)». *Pediatrics* 1992, 89: 401-406.
68. PO Kwiterovich, DS Fredickson, RI Levy. «Familial hypercholesterolemia (one form of familial type II hyperlipoproteinemia). A study of its biochemical, genetic,and clinical presentation in childhood». *J Clin Invest* 1974; 53: 1237-1249.

7.2.3. VITAMINAS DE LA DIETA EN LA PREVENCIÓN DE LA ARTERIOESCLEROSIS: ACCIÓN ANTIOXIDANTE DEL β-CAROTENO Y DE LAS VITAMINAS E Y C.

- Acta Pediatr Esp 1995; 53: 77-84.

Revisión

Vitaminas de la dieta en la prevención de arteriosclerosis: Acción antioxidante del β-caroteno y de las vitaminas E y C

M.ª J. Motilva, M. Breto**, J. Dalmau****

*Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos. CSIC Valencia. **Unidad de Lípidos y Lipoproteínas. Dpto. Biopatología Clínica. Hospital «La Fe». Valencia. ***Hospital Infantil «La Fe». Valencia.

Resumen

Hay una evidencia creciente de que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) modificadas por oxidación tienen un papel importante en la patogénesis de la arteriosclerosis. El objetivo de este estudio es dar una visión clara de los fenómenos oxidativos, responsables de la arteriosclerosis. Los estudios clínicos más recientes han mostrado una relación directa entre la suplementación nutricional con vitaminas antioxidantes (β-caroteno, vitaminas E y C) y la inhibición del desarrollo de la arteriosclerosis. Este estudio considera también las principales fuentes alimenticias de estas vitaminas teniendo en cuenta las pérdidas durante el procesado y almacenamiento de los alimentos. Como conclusión final, el riesgo relativo de morbi-mortalidad por enfermedades cardiovasculares debido a un estado de bajo nivel de vitaminas antioxidantes puede tener una mayor importancia cuantitativa que los factores de riesgo clásicos.

Palabras clave: Arteriosclerosis, antioxidantes, vitamina E, β-caroteno, vitamina C, LDL, oxidación

(Acta Ped Esp 1995; 53: 77-84)

Summary

There is an increasing evidence that low-density lipoproteins (LDL) modified by oxidation, play an important role in the arteriosclerosis pathogenesis. The purpose of this study is to provide a comprehensive survey on the oxidative phenomena responsible for the arteriosclerosis. Recent clinical studies have shown a direct relationship between nutritional supplementation with antioxidant vitamins (β-carotene, E and C vitamins) and the inhibition of arteriosclerosis. This study also considers the main nutritious sources of the vitamins, considering the losses during processing and storage of food. As a final conclusion, the relative risk of morbi-mortality by cardiovascular diseases, due to low level of antioxidant vitamins, may be quantitatively more important than classical risk factors.

Key words: Arteriosclerosis, antioxidants, E and C vitamins, β-carotene, LDL, lipid oxidation

(Acta Ped Esp 1995; 53: 77-84)

Introducción

Es un hecho conocido que en los países industrializados las enfermedades cardiovasculares y el cáncer constituyen las dos primeras causas de muerte. Son numerosísimos los estudios epidemiológicos y clínicos que se vienen desarrollando desde comienzos de este siglo orientados hacia el estudio de la relación existente entre las causas que desencadenan las distintas patologías cardiovasculares y la alimentación.

Los accidentes vasculares (cardiovasculares, vasculocerebrales y vascular-periféricos) como complicaciones clínicas de la arteriosclerosis (ATCS) tienen una elevada incidencia en la población occidental. La ATCS se lozaliza, fundamentalmente, en las arterias de calibre medio y grueso, puede comenzar tempranamente y evolucionar de forma progresiva y silenciosa durante toda la vida. En la actualidad hay una evidencia creciente de que la oxidación de las lipoproteínas plasmáticas juega un papel importante en la patogénesis de la arteriosclerosis. Las investigaciones más recientes han evidenciado un papel importante de determinadas vitaminas antioxidantes (β-caroteno, vitamina E o α-tocoferol y vitamina C) en la prevención de los fenómenos oxidativos de las lipoproteínas.

ACTA PEDIATRICA ESPAÑOLA, Vol. 53, N.º2, 1995

El presente trabajo pretende realizar un breve análisis de los fenómenos oxidativos responsables del desarrollo de la arteriosclerosis, así como del papel de las vitaminas antioxidantes en la prevención de la misma. Se considera, en último término y como punto de interés, el papel de la alimentación como fuente de vitaminas, así como su función en la prevención del desarrollo de la arteriosclerosis.

Origen de la arteriosclerosis

La arteriosclerosis es una enfermedad de origen metabólico localizada en las arterias de calibre medio y grueso. Histológicamente la lesión aterosclerótica inicial se caracteriza por una proliferación celular en la pared arterial y una infiltración lipídica extra e intracelular.

En cuanto al origen de las placas ateromatosas está demostrado que, en su mayor parte, están formadas por las comúnmente denominadas células espumosas. Estas células se han identificado como macrófagos derivados de los monocitos circulantes en sangre y de células de músculo liso que proliferan en la región de la placa. Su engrosamiento es consecuencia, fundamentalmente, de la entrada incontrolada de lípidos, en especial lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las LDL modificadas por oxidación (LDL-ox) no son reconocidas por los receptores B/E de la membrana celular y sí por receptores recolectores *(scavenger receptor)* de los macrófagos que, a diferencia de los B/E, no están regulados por la concentración intracelular de colesterol. En consecuencia, éstos pueden acumular colesterol indefinidamente hasta que el sustrato se agote, dando lugar a la formación de las células espumosas.

Introducción a la oxidación biológica

La respiración oxidativa es esencial para la vida, ya que proporciona la energía necesaria para el metabolismo celular. Durante la respiración aeróbica en la mitocondria se produce una reducción tetravalente de oxígeno a agua, sin la formación de productos intermedios. Una vía menos común (1-10%) lleva también a la formación de agua por una vía secuencial, que da lugar a la producción de radicales libres ($O_2\cdot$, OH·) capaces de sustraer un átomo de hidrógeno o un electrón de las cadenas de ácidos grasos insaturados, dando lugar a su vez a una serie de reacciones en cadena que finalizan con la formación de compuestos de degradación (malonaldehído, etano, pentano, etc.; figura 1).

Los organismos vivos han desarrollado una serie de estrategias antioxidantes, cuyos componentes se localizan en el interior de la célula, en la membrana celular o en el medio extracelular. Tal y como se observa en la tabla I, el β-caroteno, la vitamina E (α-tocoferol) y la vitamina C son una parte importante del sistema de defensa antioxidante en los organismos vivos. La vitamina E y el β-caroteno actúan previniendo la peroxidación lipídica. La vitamina C se localiza a nivel de los fluidos celular y extracelular, donde puede actuar como secuestrante de radicales libres o como regenerador de la vitamina E.

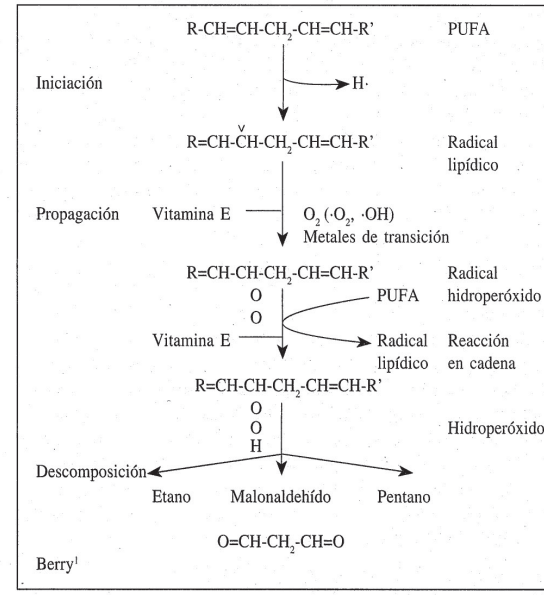


Figura 1. Representación esquemática de la peroxidación lipídica

Estructura y composición de la LDL

La LDL humana se define como el grupo de lipoproteínas que pueden ser aisladas por ultracentrifugación con un rango de densidad de 1.006-1.063 g/mL. Su composición química se detalla en la tabla II. Cada partícula está formada por un núcleo lipófilo (ésteres de coleste-

Tabla I. Sistema de defensa antioxidante

Intracelular	Membrana	Extracelular
Superóxido-dismutasa	Vitamina E	Ceruloplasmina
Catalasa	β-caroteno	Transferrina
Peroxidasa	Ubiquinol-100	Lactoferrina
DT-diaforasa		Albúmina
Glutatión (reducido)		Haptoglobina
Proteínas secuestrantes de metales		Vitamina C
Sistema proteolítico		Vitamina E
Sistema reparador de ADN		
Acido ascórbico		

Berry[1]

rol y triglicéridos), rodeado por una monocapa de fosfolípidos, colesterol libre y apoproteínas B, E y CIII[3], que favorecen su solubilización en el plasma. Hay que destacar el alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) [linoleico y araquidónico]).

La molécula de LDL también contiene numerosos antioxidantes lipófilos que protegen a los PUFA frente al ataque por radicales libres y frente a la oxidación. El α-tocoferol es el antioxidante que se encuentra en mayor proporción. Halliwell y col.[4] sostienen que el α-tocoferol es el antioxidante más significativo en la molécula de LDL y que los carotenoides podrían tener menor importancia en la protección de las LDL frente a la oxidación. Por otro lado, la gran variedad de compuestos antioxidantes de naturaleza hidro y liposoluble presentes en el plasma sanguíneo hace pensar que las LDL pueden estar sometidas *in vivo* a la actividad antioxidante de otros compuestos, además de los ya presentes en su molécula. Hay que destacar que el contenido de antioxidantes, al igual que el de PUFA, varía entre individuos, probablemente como consecuencia de los hábitos alimentarios[5].

Aterogenicidad de las LDL-oxidadas

Los estudios comparativos entre la composición de LDL procedentes de la pared arterial de lesiones ateromatosas (LDL-ox) y las LDL nativas (no modificadas) no han revelado diferencias significativas en cuanto a la proporción de proteínas, fosfolípidos, colesterol libre, ésteres de colesterol y triglicéridos. Sin embargo, existen diferencias notables en la concentración de ácidos grasos, principalmente poliinsaturados (PUFA) que decrecen de forma muy acusada en la LDL-ox, pudiendo estar relacionado este hecho con la alta susceptibilidad de estos ácidos grasos a la oxidación.

Tabla II. Composición lipídica de la LDL humana

	Valores medios (mol/mol LDL)
Fosfolípidos totales	700
Triglicéridos	170
Colesterol libre	600
Esteres de colesterol	1.600
Colesterol total	2.200
Acidos grasos	
Palmítico ($C_{16:0}$)	693
Palmitoleico ($C_{16:1}$)	44
Esteárico ($C_{18:0}$)	143
Oleico ($C_{18:1}$)	454
Linoleico ($C_{18:2}$)	1.100
Araquidónico ($C_{20:4}$)	153
Docosahexanoico ($C_{22:6}$)	29
Antioxidantes	
α-tocoferol	6,00
γ-tocoferol	0,53
β-caroteno	0,33
Licopeno	0,18
PUFA/vitamina E	218
AG totales/vitamina E	482

Esterbauer y col.[2]

La presencia de un agente oxidante en sangre (radicales libres) puede dar lugar a un ataque inicial sobre los ácidos grasos poliinsaturados, que forman parte de los fosfolípidos de la molécula de LDL, produciendo una serie de reacciones en cadena que finalizarán en una molécula con propiedades biológicas y químicas diferentes a la nativa. La susceptibilidad de las LDL de sufrir estos fenómenos oxidativos se verá aumentada por una alta concentración de PUFA y/o por una baja concentración de antioxidantes endógenos o plasmáticos.

Steinberg y col.[6] han propuesto cuatro mecanismos según los cuales las LDL oxidadas podrían estar implicadas en la aterogénesis:

– Las LDL oxidadas son captadas por los macrófagos con mayor facilidad que las LDL nativas (no oxidadas), favoreciendo la formación de las células espumosas.

– La LDL oxidada es quimiotáctica para los monocitos circulantes e inhibe la motilidad de los macrófagos impidiendo su salida del espacio subendotelial, donde se desarrollan las lesiones ateromatosas.

– Pueden ser citotóxicas para las células endoteliales.

– Pueden aumentar la vasoconstricción de las arterias.

En suma, la severidad de las lesiones ateroscleróticas está directamente relacionada con la susceptibilidad de las LDL a la oxidación.

Perspectivas terapéuticas: los antioxidantes

Los organismos vivos disponen de dos vías de protección frente al efecto de los radicales libres. Por un lado está la vía enzimática, con enzimas tales como las glutatión-peroxidasas, superóxido-dismutasas y la catalasa. La segunda vía es mediante compuestos antioxidantes, especialmente las vitaminas C, E y carotenos. Las investigaciones más recientes han demostrado la existencia de una relación entre la suplementación nutricional con antioxidantes y la inhibición del desarrollo del ateroma.

Un estudio prospectivo realizado por el grupo de Stampfer y col.[7,8] ha demostrado que la suplementación de la dieta con tocoferol (vitamina E) reduce el riesgo coronario relativo (0,64) en relación con personas que no han ingerido el suplemento. Otro estudio realizado por Esterbauer y col.[9] con voluntarios que ingerían diariamente una dosis creciente (0-1.200 UI) de α-tocoferol durante 3 semanas dio como resultado un incremento notable en el nivel de esta vitamina en plasma y en las LDL y, por tanto, un descenso de la susceptibilidad a la oxidación de las mismas.

Tras estos datos, existen dos cuestiones: ¿Un alto contenido de vitamina E en plasma reduce el riesgo de arteriosclerosis? y ¿puede un tratamiento antioxidante reducir

ACTA PEDIATRICA ESPAÑOLA, Vol. 53, N.°2, 1995

la oxidación de las LDL *in vivo* e inhibir la progresión de la arteriosclerosis? Una contribución relevante a estas cuestiones procede de los estudios epidemiológicos realizados sobre población europea por Gey y col.[10,11] (WHO/Proyecto Mónica). Se determinaron los antioxidantes plasmáticos (α-tocoferol, ascorbato, vitamina A, carotenoides, selenio) en 16 poblaciones europeas que diferían seis veces en la mortalidad por cardiopatía isquémica. La incidencia de esta mortalidad mostraba una relación inversa con el nivel de α-tocoferol (r^2=0,63, *P*=0,002). Estos autores sugieren que el riesgo relativo, debido a un estado de bajo nivel de vitamina E en el organismo, puede tener una mayor importancia cuantitativa que los factores de riesgo clásicos, tales como el colesterol y la tensión arterial.

Por otro lado, las opiniones acerca de la eficacia de la suplementación de la dieta con β-caroteno son contradictorias. Aunque se trata de una molécula liposoluble que, al igual que la vitamina E es transportada por las lipoproteínas, se piensa que su mecanismo antioxidante es diferente. En virtud de su capacidad secuestrante de oxígeno, teóricamente puede potenciar la actividad antioxidante de los tocoferoles. Varios estudios llevados a cabo por Reaven y col.[12] y Princen y col.[13] han revelado que la suplementación dietética con β-caroteno da lugar a un aumento de su concentración en las LDL que, sin embargo, no son más resistentes a la oxidación. No obstante, un reciente estudio dado a conocer por el doctor Naruszewicz en Canadá[14] ha demostrado que las lipoproteínas Lp(a), especialmente aterogénicas y trombogénicas, enriquecidas *in vitro* con β-caroteno son mucho menos propensas a sufrir fenómenos oxidativos.

La vitamina C es un potente antioxidante de naturaleza hidrosoluble presente en el plasma y en el fluido extracelular. Reaven y col.[12] han puesto de manifiesto que la administración de vitamina C (2 g/día) da lugar a un aumento significativo de los niveles de β-caroteno y vitamina E en plasma y en LDL. *In vitro,* se ha demostrado un sinergismo con la vitamina E en cuanto a la protección de las LDL frente a la oxidación. Presumiblemente, durante el estrés oxidativo (generación continua de radicales libres), la vitamina C preserva los niveles de α-tocoferol en la molécula de LDL mediante la conversión del radical α-tocoferol a su forma reducida. Esta reacción ocurre, con toda probabilidad, en la superficie de las partículas LDL.

Datos epidemiológicos recogidos por Gey y col.[11] en varios países europeos han demostrado una correlación inversa sobre los niveles de vitamina E y C y la mortalidad causada por isquemia cardiaca. Estos resultados han aumentado el problema de la interacción cooperativa entre diferentes antioxidantes, por lo que puede no ser relevante considerar sólo los niveles de una vitamina aislada.

En resumen, se puede afirmar que la suplementación de la dieta con vitamina E puede aumentar significativamente su contenido en las LDL y, en consecuencia, disminuir su susceptibilidad a ser oxidada. Por otro lado, la suplementación con β-caroteno, aunque aumenta significativamente su contenido en las LDL, no proporciona claramente tal protección. La vitamina C aumenta los niveles en plasma de β-caroteno y de vitamina E y de este modo, aunque no proporciona una protección directa frente a la oxidación, sí lo puede hacer mediante otros mecanismos indirectos.

La figura 2 es un claro esquema de cómo la dieta proporciona el sustrato para la oxidación (PUFA) y el sistema de defensa antioxidante.

Principales fuentes de las vitaminas antioxidantes en la dieta

Las vitaminas son componentes esenciales de la dieta, cuyo aporte adecuado es imprescindible para el mantenimiento normal de las diversas funciones del organismo humano. Un consumo de alimentos variados garantiza, en general, un aporte suficiente de vitaminas. Por tanto, tiene gran importancia que no se destruyan o se pierdan durante los procesos de elaboración de los alimentos. Las mayores pérdidas de vitaminas durante el procesado y almacenamiento se producen por lixiviación, disolución (especialmente las vitaminas hidrosolubles) o por reacciones químicas, generalmente de origen oxidativo, que dan lugar a productos sin actividad vitamínica. En la tabla III se muestra el contenido medio (por 100 g) de vitaminas C, A y E[15] de los alimentos que constituyen la principal fuente de vitaminas antioxidantes de la dieta.

Carotenoides

Los carotenoides son compuestos ampliamente distribuidos en el reino vegetal que, al ser ingeridos por el

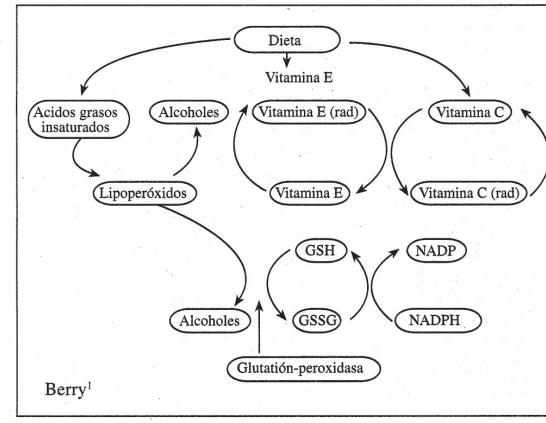


Figura 2. Representación esquemática del sistema de defensa antioxidante proporcionado por la dieta

Tabla III. Contenido vitamínico de algunos alimentos

Alimento	Vitamina C (mg)	Vitamina A (mg)	Vitamina E (mg)
Leche y derivados			
Leche de vaca	2,80	0,030	0,1
Leche semidescremada	0,5		
Leche de soja (reconstituida 12,7%)	8,0	0,080	1,3
Queso de Burgos	1,5	0,320	
Yogur de fruta	1,0	0,400	
Carnes			
Cerdo (hígado)	26,0	5	
Cordero (hígado)	25,0	7,5	
Cordero (pierna)	1,0	0,03	0,60
Pollo	4,0		0,20
Pollo (hígado)	17,0	4,0	0,21
Ternera (bistec)	1,5	0,02	0,90
Ternera (hígado)	30,0	14,6	1,50
Pescados			
Atún		0,09	
Mejillón	17,0		
Merluza	1,0		
Sardina	2,5		
Huevos			
Huevo entero	0,0	0,3	1
Yema	0,0	1	3
Patatas, legumbres y frutos secos			
Patata cocida	4,0	4,0	4,0
Lentejas	3,0	0,060	
Avellanas (sin cáscara)	1,0	0,000	21
Verduras y hortalizas			
Acelgas	20,0	4,000	1,1
Calabacín	47,0	0,04	Tr
Col	200,0	0,500	2,5
Espinacas	30,0	2,7	2
Guisantes	25,0	0,1	5
Pechuga	10,0	1,0	0,6
Pimiento	120,0	0,76	5
Puerro	20,0	0,25	7
Tomate	38,0	0,3	0
Zanahoria	9,0	0,6	3
Frutas			
Cereza	17,0	0,03	0,1
Fresa	60,0	0,02	0,2
Manzana	3,0	0,03	0,72
Naranja	50,0	0,06	0,2
Plátano	7,0	0,6	0,2
Zumo de naranja	40,0	0,37	
Cereales y pan			
Arroz blanco	0,0	0,000	0,35
Harina de trigo	0,0	0,000	1
Germen de trigo			27,6
Pan blanco	0,0	0,000	0,2
Pan integral	0,0	0,000	1,3
Grasas			
Mantequilla		1,00	1,50
Margarina vegetal		0,60	20,00

Hernández MT y col.[15]
Tr=trazas

hombre, actúan como precursores de la síntesis de vitamina A o retinol. Las necesidades de vitamina A del adulto son del orden de 1,0-0,8 mg/día, que son cubiertas en, aproximadamente, un 75% de retinol y un 25% por β-caroteno u otros carotenoides activos como provitamina. El nivel normal de vitamina A (retinol) en plasma en adultos es de 10-19 µg/dL.

Dada la naturaleza lipídica de la vitamina A y de los carotenoides en la naturaleza ambos se encuentran asociados a los lípidos. La vitamina A está presente en el hígado de todos los mamíferos, en la grasa láctea y en la yema de huevo. Por otro lado, la principal fuente de caroteno son las hortalizas (acelga, zanahoria, espinaca, col, pimiento, tomate) y las frutas (melocotón, naranja). Los carotenos son los responsables de la coloración amarilla de estos productos, de ahí su utilización como colorantes naturales.

En cuanto a su estabilidad, la vitamina A y los carotenoides pueden sufrir pérdidas que, dependiendo de las condiciones de preparación y conservación de los alimentos, se sitúan entre el 5 y el 40%. La destrucción del β-caroteno (provitamina A) por efecto de la manipulación y almacenamiento de los alimentos se produce por diferentes caminos (figura 3) y en función de las condiciones de la reacción. Así, a temperaturas elevadas (cocción, esterilización) y en ausencia de oxígeno se producen pérdidas por isomerización y fragmentaciones. En presencia de oxígeno se producen pérdidas considerables de carotenoides, estimuladas por la luz, por enzimas y por cooxidación con hidroperóxidos lipídicos. La velocidad de oxidación depende, entre otros factores, de la presión parcial de oxígeno, de la actividad de agua del alimento y de la temperatura de almacenamiento. Finalmente, hay que destacar que la oxidación de los

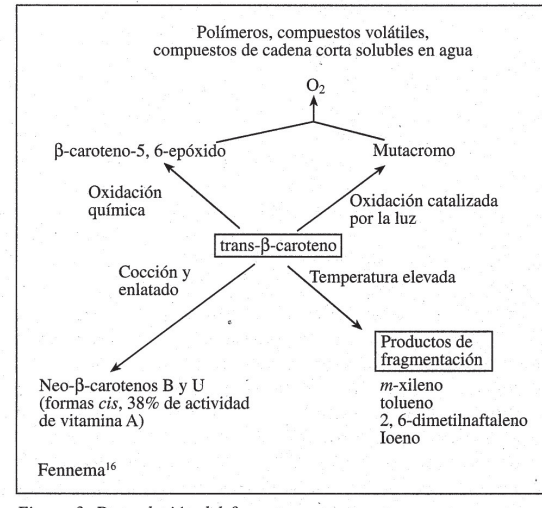


Figura 3. Degradación del β-caroteno

ACTA PEDIATRICA ESPAÑOLA, Vol. 53, N.°2, 1995

carotenoides transcurre paralela a la oxidación de las grasas del alimento, especialmente a la de los ácidos grasos poliinsaturados.

Vitamina E o α-tocoferol

Existen varios tocoferoles en la naturaleza que presentan actividad de vitamina E, de todos ellos el α-tocoferol tiene la máxima actividad biológica. Esta actividad es debida, principalmente, a sus propiedades antioxidantes, que dificultan o impiden la peroxidación lipídica y de otras sustancias. Las necesidades del organismo son del orden de 10 mg de α-tocoferol/día, pero aumentan si la dieta es muy rica en ácidos grasos insaturados. Su nivel normal plasmático en adultos es de 0,5-0,7 μg/dL.

Aunque la mayor parte de los alimentos contiene pequeñas cantidades de vitamina E, las fuentes particularmente ricas son las semillas oleaginosas. Los aceites vegetales, el germen de trigo y otros cereales enteros parecen ser excelentes fuentes dietéticas. Aunque en las tablas normales de composición de alimentos (tabla III) no se contempla el contenido de vitamina E de los aceites vegetales, el aceite de oliva virgen contiene entre 10-15 mg de α-tocoferol/100 g, dependiendo del grado de maduración y de la variedad de la oliva. Este aceite contiene una menor concentración de tocoferoles que los de algodón, soja o palma (aproximadamente 30 mg de α-tocoferol), pero estos aceites tienen un alto índice de PUFA.

En cuanto la estabilidad de la vitamina E, al igual que los carotenos, el efecto simultáneo del oxígeno del aire y de la luz da lugar a su rápida oxidación, con la consiguiente pérdida de actividad vitamínica. Como consecuencia de esta propiedad la vitamina E es utilizada como antioxidante natural en alimentación. Sin embargo, es altamente resistente al calentamiento hasta 200 °C. En los alimentos fritos, por ejemplo patatas, tras la fritura se observa tan sólo una pérdida de vitamina del 11% aproximadamente. Sin embargo, durante el almacenamiento se producen pérdidas considerables (tabla IV), que pueden llegar a ser hasta del 77%. También se producen pérdidas importantes durante la hidrogenación de los aceites vegetales para la fabricación de margarina y *shortenings*.

Vitamina C o ácido ascórbico

La vitamina C o ácido ascórbico está contenida en todas las células animales y vegetales, principalmente en su forma libre y probablemente también unida a las proteínas. Su importancia para los tejidos corporales se debe a su capacidad de oxidación-reducción, aunque no se conoce con exactitud su mecanismo de acción. Las necesidades del adulto varían de 45 hasta 80 mg/día y su nivel normal en plasma es de 0,2-0,29 mg/dL. La ingestión de vitamina C en cantidades que exceden a las necesidades determina la excreción urinaria de gran parte del excedente, todavía en forma de ácido ascórbico.

Tabla IV. Estabilidad del tocoferol en alimentos fritos

	Tocoferol total (mg/100 g)	Pérdidas (%)
Aceite antes de freír	82	
después de freír	73	11
Aceite extraído de patatas fritas	75	
– inmediatamente después de fritas	39	48
– después de 2 semanas a temperatura ambiente	22	71
– después de un mes a temperatura ambiente	17	77
– después de 2 meses a temperatura ambiente	17	77
– después de 1 mes a –12 °C	25	63
– después de 2 meses a –12 °C	24	88

Belilz HD y Grosch W[17]

Fuentes especialmente ricas de vitamina C son los cítricos (naranja, limón, pomelo), fresa, piña, etc. y las verduras y hortalizas, de modo muy especial la col, pimiento, calabacín, tomate, etc. El contenido de vitamina C puede variar con el grado de madurez. Los tomates constituyen un ejemplo excelente de ello: su contenido de vitamina C no sólo varía durante el periodo de maduración (10-14 mg%), sino que es máximo cuando el tomate aún no ha madurado (20,7 mg%).

En cuanto a su estabilidad, la vitamina C es muy lábil, siendo especialmente sensible a las pérdidas por lixiviación (disolución) y por acción del calor. Las menores pérdidas se producen cuando se realiza la cocción bajo presión de vapor (25% en el caso de col hervida), en relación con las pérdidas por cocción en microondas (36%) o por ebullición (40%). En consecuencia, este método parece ser el más adecuado para preservar al máximo la pérdida de vitamina C durante la cocción de los alimentos.

La vitamina C también es muy sensible a la oxidación, especialmente cuando se encuentra en forma disuelta, como es el caso de los zumos. Esta característica del ácido ascórbico ha promovido su uso como antioxidante, ya que protege de la oxidación a otras sustancias más sensibles. La transformación del ácido ascórbico en dehidroascórbico y productos subsiguientes varía con las condiciones del alimento: presión parcial de oxígeno, pH, temperatura e iones de metales pesados, especialmente Cu^{+2} y Fe^{+3}, que producen grandes pérdidas de vitamina. La degradación anaeróbica ocurre con mucha mayor lentitud, siendo máxima a pH=4 y mínima a pH=2. Los productos de esta degradación, junto con el ácido ascórbico y dehidroascórbico, en presencia de aminoácidos libres pueden dar lugar a reacciones de tipo Maillard (empardecimiento no enzimático). Este tipo de reacciones de degradación de la vitamina C se produ-

cen, principalmente, durante el almacenamiento de los alimentos. Así, por ejemplo, el almacenamiento a –18 °C durante un año da lugar a un 40-50% de pérdida de la vitamina C en las verduras verdes y del 10-20% en la mayoría de las frutas. Los frutos cítricos pierden menos del 5% de vitamina C y esta pérdida todavía es inferior al reducir la concentración de oxígeno ambiental.

En suma, como consecuencia de su inestabilidad en muchas ocasiones se utiliza la pérdida de vitamina C como indicador general de las modificaciones sufridas por los alimentos durante los procesos de almacenamiento y elaboración.

Recomendaciones dietéticas

En cuanto a las recomendaciones nutricionales, no existe un consenso total acerca de lo que constituye una dieta prudente respecto a antioxidantes en los adultos, ni recomendaciones específicas para niños. Está demostrado que el contenido de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) y de antioxidantes en la partícula de LDL, y en consecuencia su resistencia a la oxidación, tiene relación con los hábitos alimentarios del individuo. Existe una estrecha relación entre los requerimientos del organismo de vitamina E y la cantidad de ácidos grasos poliinsaturados que proporciona la dieta, siendo recomendable una relación de 0,4 mg de α-tocoferol/g de PUFA dietético.

Los estudios clínicos más recientes han demostrado que existe relación directa entre la suplementación nutricional con vitaminas antioxidantes (β-caroteno, vitamina E y C) y la inhibición del desarrollo de la arteriosclerosis (ACTS). La suplementación de la dieta con vitamina E aumenta la resistencia a la oxidación de las LDL. Por lo que se puede afirmar que el riesgo relativo, debido a un estado de bajo nivel de vitamina E en el organismo, puede tener una mayor importancia cuantitativa que los factores de riesgo clásicos, tales como el colesterol y la tensión arterial.

La suplementación dietética con β-caroteno no ha mostrado, por el momento, una clara eficacia protectora. Su ingestión continuada aumenta la concentración de β-caroteno en la partícula de LDL, pero no su resistencia a la oxidación. Sin embargo, cuando se da conjuntamente una suplementación dietética de β-caroteno con vitamina E, sí que se observa una disminución sustancial de la susceptibilidad a la oxidación de la LDL.

La vitamina C, aunque no actúa directamente sobre la partícula de LDL, sí lo hace por un mecanismo indirecto. En base a su actividad oxidorreductora es capaz de preservar los niveles de vitamina E en un estado de estrés oxidativo (formación continua de radicales libres).

Los efectos interactivos observados entre las vitaminas han confirmado la idea de la interacción cooperativa entre diferentes antioxidantes. De manera que a la hora de hacer recomendaciones dietéticas de una determinada vitamina se ha de tener en cuenta el nivel de las demás.

De acuerdo con la propiedad de las vitaminas antioxidantes de frenar el desarrollo de la arteriosclerosis, se puede afirmar que mantener una dieta adecuada desde etapas tempranas de la vida puede reducir el riesgo de morbi-mortalidad por enfermedades cardiovasculares sin necesidad de suplementaciones dietéticas. En base a las principales fuentes alimenticias de las vitaminas antioxidantes, una dieta recomendable ha de estar compuesta, básicamente, por verduras y hortalizas (adecuadamente cocidas), fruta, aceites vegetales (preferentemente de oliva) y cereales (germen).

Los estudios epidemiológicos y clínicos han demostrado una menor incidencia de las enfermedades cardiovasculares en los países del sur de Europa, en los que se consume una dieta mediterránea, en relación con los países nórdicos. La dieta mediterránea tiene como componente fundamental el aceite de oliva, rico en tocoferoles y carotenos, y con un bajo nivel de PUFA. Esta dieta se caracteriza, también, por su alto contenido en frutas y verduras, por lo que se ajusta bastante a lo que es una dieta recomendable. Otro fenómeno observado en determinadas regiones de Francia (*French paradox*)[18] viene a confirmar el papel de los compuestos antioxidantes. En estas regiones se da una aparente compatibilidad entre una dieta rica en grasas con una baja incidencia de ateroscleroses coronaria. Esto se ha relacionado con la ingestión moderada de vino tinto, con un alto contenido de polifenoles con propiedades antioxidantes.

El factor dieta puede explicar que en los estudios de los factores de riesgo coronario el pronóstico de morbi-mortalidad teórico en los países del área mediterránea es siempre mayor que el real. Por lo tanto, las futuras investigaciones en este campo han de ir encaminadas a determinar con exactitud el/los factores dietéticos que determinan esta menor incidencia de las enfermedades coronarias.

Además de la composición de la dieta, también es importante considerar las pérdidas de vitaminas durante el procesado y almacenamiento de los alimentos. La vitamina E y los carotenos son especialmente sensibles a la degradación oxidativa por el efecto simultáneo de la luz y del oxígeno. La oxidación de estas vitaminas transcurre paralela a la oxidación de las grasas del alimento, especialmente a la de los ácidos grasos poliinsaturados. Por lo tanto, es recomendable un correcto almacenamiento de los alimentos que preserve al máximo la pérdida de las vitaminas liposolubles. La vitamina C es especialmente sensible a la degradación, por lo que se pueden producir pérdidas importantes durante el almacenamiento y cocción de los alimentos. Por lo tanto, la tecnología alimentaria ha de ir encaminada a la aplicación de las técnicas culinarias más adecuadas para reducir al máximo estas pérdidas.

Como conclusión del presente trabajo se puede afirmar que el riesgo relativo de morbi-mortalidad por en-

ACTA PEDIATRICA ESPAÑOLA, Vol. 53, N.°2, 1995

fermedades cardiovasculares debido a un estado de bajo nivel de vitaminas antioxidantes en el organismo puede tener una mayor importancia cuantitativa que los factores de riesgo clásicos.

Bibliografía

1. Berry EM. The effects of nutrients on lipoprotein susceptibility to oxidation. Current Opinion in Lipidology 1992; 3: 5-11.
2. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jürgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. Free Radical Biology and Medicine 1992; 13: 341-90.
3. Gotto et al. Methods in Enzimology. Segrest JP, Albers JJ (eds.) London Academic Press 1986; 3-41.
4. Halliwell B. How to characterize a biological antioxidant. Free Rad Res Comm 1990; 9; 1-32.
5. Parthasarathy S, Khoo JC, Miller E, Barnett J, Witztum JL, Steinberg D. Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification implications for dietary prevention of atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 3894-98.
6. Steinberg D. Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis. Circulation 1987; 75: 508-14.
7. Stampfer MJ, Charles MD, Hennekens H, Manson MDJ, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. N Engl J Med 1993; 328: 1444-49.
8. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. N Engl J Med 1993; 328: 1450-56.
9. Esterbauer H, Puhl H, Dieber-Rotheneder M, Waeg G, Rabl H. Effect of antioxidants on oxidative modification of LDL. Annals Med 1991; 23: 573-81.
10. Gey KF, Puska P. Plasma vitamins E and 4 inversely related to mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. Ann NY Acad Sci 1989; 570: 268-82.
11. Gey F, Puska P, Jordan P, Moser UK. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. Amm J Clin Nutr 1991; 53: 326B-334B.
12. Reaven PD, Khouw A, Beltz WF, Parthasarathy S, Witztum JL. Effect of dietary antioxidant combinations in humans. Protection of LDL by vitamin E by not by β-carotene. Arteriosclerosis and Thrombosis 1993; 13: 590-600.
13. Princen HMG, Poppel Van G, Vogelezang C, Buytenhek R, Kok FJ. Suplementation with vitamin E but not β-carotene *in vivo* protects low density lipoprotein from lipid peroxidation in vitro: Effect of cigarette smoking. Arterioscler Thromb 1992; 12: 554-62.
14. Naruszewicz M, Selinger E, Davignon J. Oxidative modification of lipoprotein (a) and the effect of β-carotene. Metabolism 1992; 41: 1215-24.
15. Hernández MT, Carreras MC, González P, Dalmau J. Manual de Dietética Infantil (Unidad de Nutrición Hospital Infantil «La Fe»), Nutricia (editor) 1990, Valencia.
16. Fennema OR. Introducción a la ciencia de los alimentos. Ed. Reverté, Barcelona, 1982.
17. Belilz HD, Grosch W. Química de los alimentos. Ed. Acribia, Zaragoza, 1988.
18. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. Lancet 1993; 341: 454-57.

Fecha de recepción: 17-VI-94
Fecha de aceptación: 1-IX-94

J. Dalmau
Hospital Infantil «La Fe»
Avda. Campanar, 21
46009 Valencia

7.2.4. IMPORTANCIA DE LA HOMOCISTEÍNA EN PEDIATRÍA (EDITORIAL).

- Acta Pediatr Esp 2003; 61: 592-594.

Importancia de la homocisteína en pediatría

J. Dalmau Serra
Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil «La Fe». Valencia

Editorial

La homocisteína (Hcy) es un aminoácido sulfurado formado a partir de la metionina (aminoácido esencial proveniente de la dieta), que se metaboliza a cisteína mediante la acción de la cistationina-β-sintetasa, actuando la piridoxina como coenzima; o se recicla de nuevo a metionina mediante una remetilación en la que intervienen en una vía metabólica la 5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR), el ácido fólico y la vitamina B_{12}, y en otra vía metabólica la betaína (figura 1). En plasma, se encuentra unida a proteínas en el 80%, oxidada en un 5-10%, en complejos disulfuro homocisteína-cisteína o homocisteína-homocisteína (homocistina) en un 5-10% y en forma libre en menos del 2%[1].

La importancia de este aminoácido es bien conocida en pediatría puesto que la deficiencia de la cistationina-β-sintetasa produce la homocistinuria, enfermedad congénita metabólica en la que se encuentra la Hcy en concentraciones plasmáticas superiores a 100 µmol/L, con unas características clínicas bien conocidas y para la que actualmente existe un tratamiento dietético y farmacológico paliativo[2].

La posibilidad de determinar la Hcy total mediante técnicas sensibles ha permitido su mejor conocimiento y su relación con diferentes enfermedades. También es conocido que errores innatos del metabolismo de la cobalamina y de folatos cursan con concentraciones superiores a 50 µmol/L. La importancia que, hoy en día, se le otorga a este aminoácido es debida a que hiperhomocisteinemias moderadas (25-50 µmol/L) están asociadas con diferentes enfermedades, como la insuficiencia renal, las complicaciones de embarazos y abortos, la enfermedad de Alzheimer, las disfunciones cognitivas en ancianos[3] y, sobre todo, con aterosclerosis prematura y enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y vascular periférica[4]. Diferentes datos epidemiológicos sugieren que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo aterotrombótico[4-6], aunque persiste la controversia sobre si el aumento observado es causa o efecto[7-9].

El mecanismo por el que la Hcy produce la enfermedad cardiovascular puede ser parcialmente explicado mediante la interacción de dos procesos diferentes: a) trombosis, en la que intervendrían factores procoagulantes endoteliales, aumento de la agregabilidad plaquetaria, aumento de la adherencia de monocitos al endotelio, la unión de la lipoproteína (a) a la fibrina,

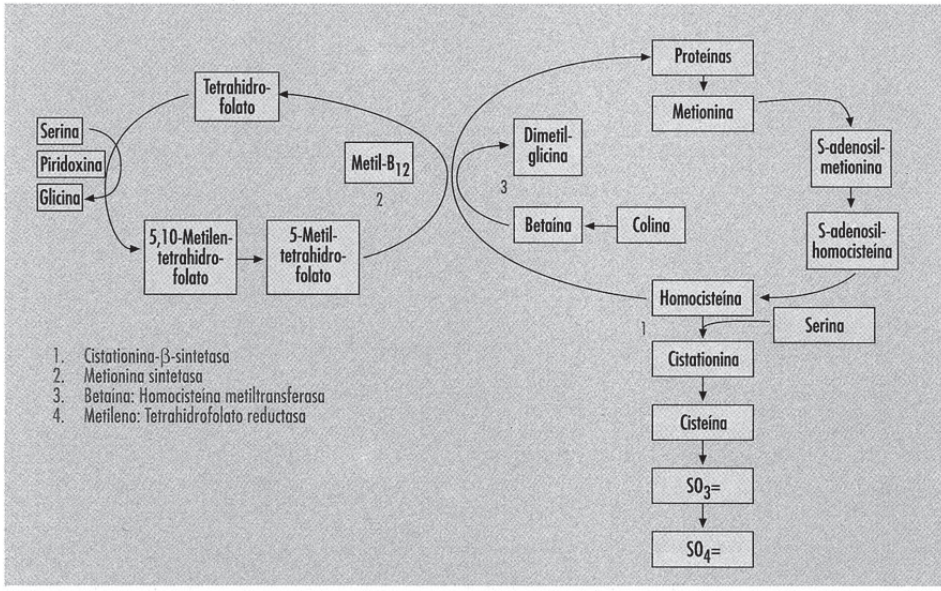


Figura 1

Tabla 1

Concentración de homocisteína

Factores adquiridos

- Dietéticos
  - Ingestión de proteínas
  - Ingestión de vitaminas del grupo B
  - Ingestión de folatos
- Estilo de vida
  - Tabaquismo
  - Consumo de alcohol
  - Consumo de café
- Otros factores
  - Fármacos: carbamacepina, metotrexato, antagonistas del ácido fólico, colestiramina, etc.
  - Indice de masa muscular
- Determinantes bioquímicos
  - Concentraciones de B_{12} y de B_6
  - Concentraciones de ácido fólico
  - Creatinina sérica

etc; y b) aterosclerosis, que se produciría por disminución de la generación de óxido nítrico, efecto prooxidante, por citotoxicidad directa, favoreciendo la proliferación de células musculares en las arterias, etc.[5]. Algunos de estos mecanismos sólo han sido demostrados *in vitro*.

Dada la alta incidencia de las enfermedades interrelacionadas con hiperhomocisteinemias moderadas es importante conocer de qué factores depende su concentración plasmática. Además de los errores metabólicos congénitos citados, existen una serie de factores adquiridos demostrados en adultos[3] (tabla 1). Otra causa frecuente de hiperhomocisteinemia moderada es el polimorfismo de la enzima MTHFR, ya que existe una mutación en el nucleótido 677 (C→T; alanina→valina), pudiendo haber tres genotipos: CC, CT y TT, presentando los individuos con esta última mutación el 50% menos de actividad enzimática y un aumento moderado de Hcy.

Existen relativamente pocos estudios en edad pediátrica sobre las concentraciones de Hcy y su posible importancia clínica. En general, las concentraciones (medianas) oscilan entre 4,9 y 6,3 µmol/L[10-15]. Nuestra serie mostró una concentración de 5,0 µmol/L[16], no encontrando ningún niño con concentraciones superiores a 12 µmol/L, equivalente al percentil 95 en series más amplias y aceptado como límite superior de la normalidad en niños y adolescentes. Las diferencias entre los distintos estudios pueden estar motivadas por factores genéticos (mutaciones) y dietéticos. La mutación TT se encuentra en el 15,7% de la población[17], cifra semejante al 14,3%, hallado por Cardó y cols.[18], superiores ambas a las halladas en Alemania[19] y Noruega[11], que fueron del 10,4 y el 8%, respectivamente. Mayores diferencias se encuentran entre otros determinantes de las concentraciones de la Hcy, que si bien dependen de los mismos factores que en adultos, parece que estos factores actuarían en menor intensidad en la población pediátrica; en nuestra serie, dicha concentración depende de la edad, de la presencia del genotipo TT y de la concentración de ácido fólico que actúa a través de su interacción con el genotipo TT[16].

El significado clínico de la hiperhomocisteinemia moderada en pediatría es un tema que está en debate. Se han encontrado concentraciones de Hcy superiores al percentil 95 en pacientes con trombosis venosas y con infarto cerebral[18-20]. Igualmente, niños con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular tienen Hcy significativamente superior a la población control[10-12, 14, 21], dato no encontrado en otros estudios[13, 22].

En resumen, aunque no todos los estudios pediátricos muestran resultados uniformes, las conclusiones comunes son que la Hcy aumenta con la edad, suele asociarse con bajas concentraciones de ácido fólico y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, y que el genotipo TT de la MTHFR se correlaciona significativamente con concentraciones superiores a las de los otros genotipos. Actualmente, en adultos, la Hcy es considerada un factor condicional de riesgo cardiovascular, es decir, como un factor asociado con un aumento del riesgo cardiovascular, aunque su relación causal, cuantitativa e independiente aún no está bien documentada, por lo que no se recomienda su determinación habitual, pero sí en pacientes de alto riesgo[23]. Las indicaciones de su determinación en pediatría serían: a) adolescentes afectados por hipercolesterolemia familiar monogénica con historia familiar de accidentes cardiovasculares precoces y graves; b) niños y adolescentes que hayan padecido infartos cerebrales o trombosis venosas de etiología no aclarada; c) sospecha de enfermedades metabólicas (homocistinuria, errores innatos del metabolismo de la vitamina B_{12} o de los folatos, y anemias atípicas; d) otras posibles indicaciones quedan en el campo de la investigación clínica, ya que su determinación no aporta datos que puedan modificar la actitud terapéutica: insuficiencia renal, tratamientos prolongados con determinados fármacos (metotrexato, antiepilépticos, etc.). En cualquier caso, dado el carácter reversible de las hiperhomocisteinemias moderadas con el aporte de ácido fólico[24], parece lógico recomendar a toda la población, y especialmente a la población de riesgo citada, la ingestión de alimentos que contengan ácido fólico que satisfagan las ingestiones de dieta recomendadas (RDA), esto es, para población de 4 a 8, de 9 a 13 y de 14 a 18 años se deben aportar 200, 300 y 400 µg/día, respectivamente, de folatos. Esto es difícil de lograr incluso con asesoramiento dietético[16], por lo que el pediatra debe conocer los alimentos ricos en ácido fólico (tabla 2)[25], así como la forma culinaria de administración, ya que el almacenamiento puede disminuir la cantidad de vitaminas antioxidantes; también el hecho de hervirlos o freírlos puede producir pérdidas de hasta el 40 y el 55% del ácido fólico, respectivamente[26].

10

Tabla 2

Alimentos ricos en ácido fólico

Alimento	*µg/100 g de porción comestible*
Hígado de pollo	590
Legumbres	316
Hortalizas	50-267
– escarola	
– endivia	
– tomate	
– lechuga	
Verduras	90-150
– espinacas	
– acelgas	
– col	
– brécol	
Frutos secos	11

Bibliografía

1. Jacobsen DW. Determinants of hyperhomocysteinemia: a matter of nature and nurture. Am J Clin Nutr 1996; 64: 641-642.

2. Montero C, Dalmau J, Cabello ML, García AM, Rodés M, Vilaseca A. Homocistinuria: eficacia del tratamiento con piridoxina, ácido fólico y betaína. An Esp Pediatr 1993; 39: 37-41.

3. Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Population determinants of homocysteine. Am J Clin Nutr 2001; 73: 499-500.

4. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 1998; 338: 1.042-1.050.

5. Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine as novel risk factor for atherosclerosis. Curr Opin Cardiol 1999; 14: 283-291.

6. Danvila J, Aparicio M. Homocisteína: factor de riesgo cardiovascular en pediatría. Acta Pediatr Esp 2001; 59: 88-94.

7. Brattstrom L, Wilcken DEL. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? Am J Clin Nutr 2000; 72: 315-323.

8. Ueland PM, Refsum H, Beresford SAA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. Am J Clin Nutr 2000; 72: 324-332.

9. Scott JM. Homocysteine and cardiovascular risk. Am J Clin Nutr 2000; 72: 333-334.

10. Tonstad S, Refsum H, Sivertsen M, Christophersen B, Ose L, Ueland PM. Relation of total homocysteine and lipids levels in children to premature cardiovascular death in male relatives. Pediatr Res 1996; 40: 47-52.

11. Tonstad S, Refsum H, Ueland PM. Association between plasma total homocysteine and parental history of cardiovascular disease in children with familial hypercholesterolemia. Circulation 1997: 96: 1.803-1.808.

12. Greenlud KJ, Srinivasan SR, Xu JH y cols. Plasma homocysteine distribution and its association with parental history of coronary artery disease in black and white children. The Bogalusa Heart Study. Circulation 1999; 99: 2.144-2.149.

13. Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D y cols. Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children. Child and adolescent trial for cardiovascular health. JAMA 1999; 281: 1.189-1.196.

14. De Laet C, Wautrecht J-C, Brasseur D y cols. Plasma homocysteine concentrations in a Belgian school-age population. Am J Clin Nutr 1999; 69: 968-972.

15. Vilaseca MA, Moyano D, Ferrer I, Artuch R. Total homocysteine in pediatric patients. Clin Chem 1997; 43: 690-692.

16. Dalmau J, Ferrer B, Modesto V y cols. Concentración plasmática de homocisteína: relación con los niveles plasmáticos de ácido fólico y con el polimorfismo 677C→T de la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa. An Esp Pediatr 2002; 56: 409-415.

17. Ferrer B, Dalmau J, Guillen M y cols. Determinantes genéticos y nutricionales de la concentración de homocisteína. An Esp Pediatr 2001; 54 supl 3: 50.

18. Cardo E, Monrós E, Colomé C y cols. Children with stroke: Polymorphism of the MTHFR gene, mild hyperhomocysteinemia, and vitamin status. J Child Neurol 2000; 15: 295-298.

19. Koch HG, Nabel P, Junker R y cols. The C677T genotype of common MTHFR thermolabile variant anad fasting homocysteine in childhood venous thrombosis. Eur J Pediatr 1999; 158 (S3): S113-116.

20. Van Beynum IM, Smeitink JAM, den Heijer M, Poele Pothom MTWB, Blom HJ. Hyperhomocysteinemia. A risk factor for ischemic stroke in children. Circulation 1999; 99: 2.070-2.072.

21. Mainou C, García M, Vilaseca MT y cols. Hiperhomocistinemia y polimorfismo 677C→T de la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa en hijos de pacientes con enfermedad coronaria prematura. An Esp Pediatr 2002; 56: 402-408.

22. Vázquez R, Gulllem M, Corella D, Cabello ML, García A, Dalmau J. Factores de riesgo en dislipemias: homocisteína y vitamina E. An Esp Pediatr 2001; 54 supl 3: 51.

23. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P y cols. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk factor assessment equations. Circulation 1999; 100: 1.481-1.492.

24. Sánchez Bayle M. Homocisteína como factor de riesgo cardiovascular. An Esp Pediatr 2002; 56: 399-401.

25. Mataix J, Mañas M. Tabla de composición de alimentos españoles, 3.ª ed. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Granada, 1998.

26. Motilva MJ, Bretó M, Dalmau J. Vitaminas de la dieta en prevención de arteriosclerosis. Acción antioxidante del beta-caróteno y de las vitaminas E y C. Acta Pediatr Esp 1995; 53: 77-84.

7.2.5. UTILIDAD DE LAS ESTATINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA EN NIÑOS.

- An Pediatr Contin 2007; 5: 155-158.

Avances en terapéutica

Utilidad de las estatinas en el tratamiento de la hipercolesterolemia en niños

MARÍA LEGARDA Y JAIME DALMAU
Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.
dalmau_jai@gva.es; malegda@yahoo.es

La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad autosómica dominante que afecta a la función del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Esta enfermedad, caracterizada por la presencia de altas cifras de colesterol total y LDL presentes ya en la infancia, se asocia a un importante riesgo cardiovascular y afecta aproximadamente a 1 de cada 500 individuos en su forma heterocigota.

Hay diferentes fármacos para el manejo de esta enfermedad, de entre los cuales sólo las resinas y las estatinas están aprobadas por la Food and Drug Administration estadounidense para su uso en pediatría.

Las resinas consiguen reducciones poco importantes en el colesterol total y LDL (aproximadamente del 15%), se asocian a un mal cumplimiento (principalmente en relación con su mal sabor) y no están exentas de efectos secundarios como estreñimiento, vómitos, náuseas y disminución de la absorción de vitaminas liposolubles[1]. Por ello, desde su comercialización, las estatinas se han utilizado inicialmente en las formas graves de la enfermedad, en las que las resinas sólo habían demostrado una eficacia reducida[2-4].

Puntos clave

- La hipercolesterolemia familiar suele precisar tratamiento farmacológico, cuyas indicaciones aún no están bien establecidas.

Antes de iniciar el tratamiento farmacológico, se aconseja la valoración de los nuevos factores de riesgo cardiovascular.

- Actualmente, las estatinas son los fármacos de primera línea, desplazando a las resinas.

Hay una experiencia limitada en el uso de las estatinas en la edad pediátrica. Los estudios publicados muestran una reducción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad de entre un 17 y un 45%.

- No se han publicado efectos adversos graves con el uso de estatinas, aunque no se han realizado estudios a medio y largo plazo.

El objetivo de este trabajo es la revisión de la experiencia en el uso de las diferentes estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en niños y adolescentes.

Estatinas

Mecanismo de acción

La lovastatina es una de las primeras estatinas sintetizadas y, posteriormente, se obtuvieron la simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y cerivastatina.

Las estatinas inhiben competitivamente la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que cataliza el paso limitante en la síntesis de colesterol. La reducción de la concentración intracelular de colesterol provocada por estos inhibidores estimula la síntesis de receptores de LDL y su expresión en la superficie de los hepatocitos. Estos receptores captan las LDL y sus precursores (lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL] y sus remanentes) y disminuyen su concentración plasmática. Las estatinas pueden inhibir la síntesis hepática de la apolipoproteína B100 y disminuir la síntesis y la secreción de lipoproteínas ricas en triglicéridos. La disminución de la producción hepática y de la secreción de lipoproteínas explica el hecho de que la atorvastatina y la simvastatina sean capaces de disminuir el LDL en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, que carecen de receptores de LDL funcionantes[5].

Efecto

Los estudios sobre la efectividad de estos fármacos se han realizado fundamentalmente en adultos. Todas las estatinas reducen el colesterol LDL (cLDL) en no menos del 20-35%. Este efecto es dependiente de la dosis y está en relación con el tipo de estatina utilizada. La estatina más eficaz es la atorvastatina, que a dosis de 80 mg/día consigue disminuciones de LDL de hasta el 55%[5].

Las estatinas también reducen los triglicéridos y VLDL en un 10-30% de modo no proporcional a la dosis. Además, son capaces de actuar en las lesiones ateroscleróticas de ciertos vasos, en particular de los coronarios, disminuyen la velocidad de progresión de estas lesiones y, en ocasiones, logran invertir el estrechamiento de los vasos coronarios. Se están investigando los efectos antiinflamatorios de las estatinas y ya hay

trabajos que indican que la simvastatina, la atorvastatina y la pravastatina reducen la concentración de proteína C reactiva (marcador de inflamación endotelial) y aumentan la de citocinas antiinflamatorias con papel protector en la formación y la progresión de la placa aterosclerótica[6,7].

Farmacocinética

La lovastatina y la simvastatina atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que pueden ser eficaces en la aterosclerosis cerebral. Todas las estatinas se metabolizan a través del hígado mediante isozimas del citocromo P-450, lo cual puede provocar interacciones importantes con otros fármacos. Los metabolitos se eliminan a través de la orina y la bilis, dando lugar, en el caso de la atorvastatina, a metabolitos activos que prolongan su efecto inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Efectos adversos

La tolerabilidad de las estatinas es muy alta y no se conocen diferencias respecto a su seguridad[8,9]. Los efectos secundarios más importantes se producen en el ámbito muscular y hepático: pueden elevar las transaminasas hepáticas hasta más de 3 veces por encima de su valor normal, lo que se produce con una incidencia de aproximadamente un 1-2% y es dependiente de la dosis. Si esto ocurre, se debe interrumpir el tratamiento, y retornar las transaminasas generalmente a sus valores basales en 2-3 meses.

El principal efecto adverso es la miopatía, con valores de fosfocreatincinasa 10 veces por encima del valor normal, lo que ocurre en un 0,1% de los casos. Se puede producir rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda, sobre todo si se asocian algunos fármacos. El riesgo de miopatía aumenta por la combinación con fármacos inhibidores o sustratos del CYP3A4 (un isozima del citocromo P-450), como la ciclosporina, los macrólidos, los fibratos y otros.

Seguimiento

En general, se recomienda la determinación basal y periódica de los valores de transaminasas y de la fosfocreatincinasa.

Estatinas en pediatría

Indicaciones

En principio, no está claramente definido el momento de iniciar el tratamiento farmacológico. El Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP) de Estados Unidos[10] recomienda iniciar el tratamiento a partir de los 10 años en los pacientes con hipercolesterolemia familiar que reúnan las condiciones que se muestran en la tabla 1. Estas recomendaciones se basan en el hecho de que probablemente el depósito inicial de colesterol en las paredes arteriales, la estría lipídica, es una lesión reversible en el primer decenio de vida; posteriormente, puede progresar hacia la placa fibrosa, y convertirse en una lesión irreversible. Esto ocurre a partir de la segunda década de vida, por lo que parece lógico iniciar el tratamiento antes de que la lesión anatomopatológica sea definitiva.

Sin embargo, el proceso aterosclerótico es más complejo y se caracteriza por la presencia de cambios estructurales típicos que implican al endotelio y a las células musculares lisas. La cascada inflamatoria es muy importante en la patogenia de la aterosclerosis, así como los cambios en el flujo sanguíneo en determinadas zonas del árbol vascular y la presencia de factores de riesgo cardiovascular. Todos estos mecanismos patogénicos pueden desarrollarse durante toda la infancia y no hay métodos clínicos para detectarlos con seguridad. Por ello, no puede establecerse con certeza la edad de inicio del tratamiento con fármacos.

Actualmente, se conocen otros factores de riesgo aterogénico que pueden detectarse en la infancia y adolescencia y que no están relacionados con los factores "clásicos". Estos nuevos factores de riesgo emergentes[11] (tabla 2) pueden ayudar a definir cuándo se debe empezar el tratamiento farmacológico. Ade-

Tabla 1. *Indicaciones de tratamiento farmacológico*

Pacientes mayores de 10 años de edad cuando, tras 6-12 meses de cumplir una dieta adecuada:

- los valores de LDL son ≥ 190 mg/dl, o
- los valores de LDL son ≥ 160 mg/dl y hay un antecedente familiar (en padres, hermanos o tíos) de enfermedad cardiovascular prematura (antes de los 55 años de edad) o hay, a pesar de haber realizado esfuerzos por controlarlos, 2 o más de los factores de riesgo cardiovascular siguientes:
  - Obesidad (peso para altura > P95)
  - Tabaquismo
  - HTA (PA > P95 para su edad, sexo y talla en más de 3 ocasiones)
  - HDL < 35 mg/dl
  - Diabetes mellitus
  - Sedentarismo

HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial.

Tabla 2. *Nuevos factores de riesgo cardiovascular*

Proaterogénicos
Homocisteína
cLDL oxidado
Hiperinsulinismo
Apolipoproteinemia E2 y E4
Lp(a) > 30 mg/dl
Proteína C Reactiva
Chlamydia
Protrombogénicos
Factores hemostáticos
Fibrinógeno
Plasminógeno
Factor inhibidor del plasminógeno tipo 1
Factores hemorreológicos
Factor VII
Lp(a)

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína a.

Tabla 3. *Ensayos clínicos más relevantes*

Autor	Fuente	Edad (años)	N.º de pacientes	Estatina	Dosis (mg/día)	↓ LDL	Duración
Knipscheer et al[13]	*Pediatr Res* 1996	8-16	72 n	Pravastatina	5-20	↓ 23-32%	3 meses
Lambert et al[14]	*Pediatrics* 1996	12,9 ± 2,4	65 n	Lovastatina	20-40	↓ 21-36%	2 meses
Stein et al[15]	*JAMA* 1999	10-17	132 n	Lovastatina	10-40	↓ 17-27%	12 meses
De Jongh et al[16]	*Circulation* 2002	10-17	173 n	Simvastatina	40	↓ 41%	12 meses
Athyros et al[17]	*Atherosclerosis* 2002	10-17	16 n	Atorvastatina	10-40	↓ 45%	3 años
McCrinddle et al[18]	*J Pediatr* 2003	10-17	187 n	Atorvastatina	10-20	↓ 40%	12 meses
Wiegman et al[19]	*JAMA* 2004	8-18	214 n	Pravastatina	20-40	↓ 24,15%	2 años
Hedman et al[20]	*J Clin Endocrinol Metab* 2005	4-18,5	30 n	Lovastatina	10-60	↓ 25-32%	2 años
Clauss et al[21]	*Pediatrics* 2005	10-17	54 n	Lovastatina	20/40	↓ 23-27%	6 meses

LDL: lipoproteína de baja densidad.

más, hay circunstancias que habitualmente no se tienen en cuenta en pediatría (anticonceptivos orales, tabaquismo, ingesta de alcohol) y que, sin embargo, hay que acostumbrarse investigar porque pueden estar presentes y aumentar el riesgo cardiovascular.

Otro dato clínico que aporta información sobre el inicio y el desarrollo de la lesión ateromatosa es el espesor de la íntima de la carótida, que parece guardar relación con las cifras de cLDL y puede ayudar a la hora de decidir iniciar un tratamiento hipocolesterolemiante. Cada vez son más los trabajos[12] que, mediante ecografía, estudian el espesor de la íntima carótida con el fin de evaluar el grado de afectación y la respuesta al tratamiento.

Revisión de los ensayos clínicos pediátricos

Con el objeto de estudiar la experiencia existente en el tratamiento con estatinas de la hipercolesterolemia familiar en la población pediátrica, se han revisado los ensayos clínicos más relevantes publicados[13-21] al respecto (tabla 3). Estos estudios analizan los efectos de las diferentes estatinas en el colesterol total y LDL, en especial, y también pretenden detectar la presencia de posibles efectos adversos. Son ensayos clínicos que cuentan con tamaños muestrales pequeños (el mayor es de 214 pacientes) y seguimientos sólo a corto y medio plazo (de 2 meses a 3 años), debido principalmente a la escasa prevalencia del diagnóstico de hipercolesterolemia familiar en la población pediátrica. No obstante, estos trabajos muestran reducciones importantes del colesterol total y LDL mucho mayores de las que se consiguen con otros fármacos, así como buena tolerabilidad de las estatinas y no encuentran efectos adversos importantes ni en el ámbito hepático, ni en el muscular, ni en el crecimiento o desarrollo sexual.

Comentarios finales

Desde 1996 se están realizando ensayos clínicos que estudian la eficacia y la seguridad de las estatinas en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en la población pediátrica. La lovastatina, la simvastatina, la pravastatina y la atorvastatina han mostrado reducciones significativas en el colesterol total y LDL en niños. Sin embargo, la normalización de estos parámetros es muy difícil de conseguir en los pacientes.

El NCEP de Estados Unidos recomienda iniciar el tratamiento con estatinas a partir de los 10 años en los pacientes con hipercolesterolemia familiar en los que esté indicado. De este modo, se quiere actuar lo suficientemente pronto en el proceso aterosclerótico en la fase reversible y evitar su progresión, sin correr el riesgo de que el uso de estatinas en preadolescentes pueda tener efectos secundarios en su crecimiento o desarrollo puberal. Según nuestra experiencia, podría valorarse el inicio de este tratamiento con anterioridad, cuando haya xantomatosis temprana, una historia familiar importante y/o varios de los factores de riesgo mencionados en la tabla 2. Esta recomendación está relacionada tanto con la capacidad que tienen las estatinas para producir una disminución en el grosor de la íntima carótida, lo que supone una posible regresión de las lesiones precursoras de aterosclerosis, como con el hecho de que no hayan demostrado tener efectos adversos importantes en niños[22]. En cualquier caso, es recomendable que personal con experiencia realice la valoración del tratamiento farmacológico en pacientes afectados de hipercolesterolemia familiar.

En el momento actual, el efecto antiinflamatorio de las estatinas está pendiente de estudio en la población infantil. También son necesarios trabajos con grandes tamaños muestrales y seguimientos a largo plazo, ya que, aunque no se han observado efectos secundarios en el uso de estatinas en la población pediátrica y el cumplimiento es bueno, no hay estudios que cumplan estas características y algunas complicaciones no detectables previamente podrían aparecer a largo plazo.

Actualmente, en adultos, se está asociando el ezetimibe, un inhibidor de la absorción intestinal del colesterol, a las estatinas, el cual consigue reducciones de LDL del 20% a dosis de 10 mg/día sin afectar a la absorción de triglicéridos ni de vitaminas liposolubles. Su uso en combinación con estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar se está estudiando en adultos y hasta el momento parece ser seguro (aunque se puede asociar a un aumento de las transaminasas) y conseguir reducciones adicionales del LDL de hasta el 22%, por lo que abre nuevas perspectivas de tratamiento no ensayadas todavía en pediatría[23].

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

▒ Ensayo clínico controlado

1. Dalmau J, Montero C, Breto M. Dificultad del tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia familiar heterocigota en pacientes pediátricos. An Esp Pediatr. 1994;40:209-14.
2. Obando I, Fernández E, Mongil I. Hipercolesterolemia familiar. Respuesta al tratamiento combinado con colestiramina y lovastatina. An Esp Pediatr. 1990;33:58-60.
3. Ausina A, Gilsanz A, Montero C, Dalmau J. Estudio de receptores de colesterol LDL y respuesta al tratamiento con lovastatina en la hipercolesterolemia familiar homocigota. An Esp Pediatr. 1991;35:327-31.
4. Ducobu J, Brasseur D, Chaudron JM, Deslypere JP, Harvengt C, Muls E, et al. Simvastatin use in children. Lancet. 1992;339:1488.
5. ●● **Maron DJ, Fazio S, MacRae FL. Current perspectives on statins. Circulation. 2000;101:207-13.**
6. ● **Li J, Li Y, Fang C. Effects of simvastatin within two weeks on anti-inflammatory cytokine interleukin 10 in patients with unstable angina. Heart. 2006;92:529-30.**
7. Deng P, Zhao SP, Dai HY, Guan XS, Huang HG. Atorvastatin reduces the expression of COX-2 mRNA in peripheral blood monocytes from patients with acute myocardial infarction and modulates the early inflammatory response. Clin Chem. 2006;52:300-3.
8. Girardet JP. Prise en charge des hypercholestérolémies de l'enfant. Management of children with hypercolesterolemia. Arch Pediatr. 2006;13:104-10.
9. Aldámiz-Echevarría L, Sanjurjo P. Tratamiento de la dislipemia infantil. An Pediatr Contin. 2005;3:99-103.
10. ●● **Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. National Colesterol Education Program. Pediatrics. 1992;89:525-84.**
11. ● **Dalmau Serra J. Nuevos factores de riesgo cardiovascular en la edad pediátrica. An Esp Pediatr. 2001;54 Suppl 3:4-8.**
12. Rosenerg D. L'hyperchoeslerolémie familiale hétérozygote: argumentation pour des essais de traitement precoce. Arch Pediatr. 2004;11:1410-1.
13. Knipscheer HC, Boelen CCA, Kastelein JJP, Van Diermen DE, Groenemeijer BE, Van den Ende A, et al. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hipercholesterolemia. Pediatr Res. 1996;39:867-71.
14. Lambert M, Lupien PJ, Gagné C, Lévy E, Blaichman S, Langlois S, et al. Treatment of familial hipercholesterolemia in children and adolescents: effect of lovastatin. Pediatrics. 1996;97:619-28.
15. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS, et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia. A randomized controlled trial. JAMA. 1999;281:137-44.
16. De Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagné C, Lambert M, Scott R, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. Circulation. 2002;106:2231-7.
17. Athyros V, Papageorgiou AA, Kontopoulos AG. Long term treatment with atorvastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2002;163:205-6.
18. McCrinddle B, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hipercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. J Pediatr. 2003;142:74-80.
19. Wiegman A, Hutten BA, De Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hipercholesterolemia. A randomized controlled trial. JAMA. 2004;292:331-7.
20. Hedman M, Matikainen T, Föhr A, Lappi M, Piippo S, Nuutinen M. Efficacy and safety of pravastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective follow-up study. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:1942-52.
21. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, Stein E, Cho M, Tate A, et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. Pediatrics. 2005;116:682-8.
22. ● **Koeijvoets KCMC, Rodenburg J, Hutten BA, Wiegman A, Kastelein JJP, Sijbrands EJG. Low-density lipoprotein receptor genotype and response to pravastatin in children with familial hypercholesterolemia.Substudy of an intima-media thickness trial. Circulation. 2005;112:3168-73.**
23. Lind S, Olsson AG, Eriksson M, Rudling M, Eggersten G, Angelin B. Autosomal recessive hypercholestaerolemia: normalization of plasma LDL cholesterol by ezetimibe in combination with statin treatment. J Intern Med. 2004;256:406-12.

Bibliografía recomendada

Maron DJ, Fazio S, MacRae FL. Current perspectives on statins. Circulation. 2000;101:207-13

Revisión de las estatinas usadas en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. National Colesterol Education Program. Pediatrics. 1992;89:525-84.

Trabajo elaborado por diferentes sociedades norteamericanas en el que se revisa la epidemiología, la fisiopatología y las indicaciones del tratamiento de la hipercolesterolemia en niños, así como los factores de riesgo cardiovascular.

Dalmau Serra J. Nuevos factores de riesgo cardiovascular en la edad pediátrica. An Esp Pediatr. 2001;54 Supl 3:4-8.

Análisis de los nuevos factores de riesgo cardiovascular que están demostrando tener importancia en la evolución de la aterosclerosis/trombosis.

Koeijvoets KCMC, Rodenburg J, Hutten BA, Wiegman A, Kastelein JJP, Sijbrands EJG. Low-density lipoprotein receptor genotype and response to pravastatin in children with familial hypercholesterolemia.Substudy of an intima-media thickness trial. Circulation. 2005;112:3168-73.

Propone la medición del grosor de la íntima carotídea como marcador de aterosclerosis y del pronóstico en niños con hipercolesterolemia familiar.

7.3. OBESIDAD

7.3.1. ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA OBESIDAD (I).

- Acta Pediatr Esp 1991; 49: 387-390.

Revisión

Aspectos prácticos de la obesidad pediátrica (I)

J. Dalmau, C. Montero Brens

Unidad de Nutrición. Hospital Infantil «La Fe». Valencia

Introducción

La obesidad es la enfermedad nutricional más prevalente en los países desarrollados y el factor etiológico de causa nutricional de mayor morbilidad en Estados Unidos[1]. Según las estadísticas de este país, anualmente mueren más personas de obesidad y sus complicaciones que de marasmo, fibrosis quística y errores congénitos del metabolismo de proteínas, lípidos y carbohidratos combinados[2]. Su incidencia varía de unos autores a otros, dependiendo de los criterios diagnósticos y del país estudiado. En Estados Unidos se cifra entre el 10-15% y 25-30% de niños y adolescentes[2-4], y en España entre el 5,5 y 6,2% para ambos sexos en el periodo prepuberal y del 8,8 y 9,6% en varones y hembras puberales, respectivamente[5]. En general, la obesidad es más común en hembras que en varones, y su prevalencia tiende a estar directamente relacionada con el estatus socioeconómico en la infancia e inversamente relacionado durante la adolescencia[6].

Repercusiones de la obesidad en la salud

La importancia de la obesidad radica en el elevado número de trastornos patológicos con que se asocia. Estos trastornos se van haciendo más evidentes e intensos en la medida que la obesidad persiste y/o aumenta a lo largo del tiempo. Actualmente, de acuerdo con diferentes autores[1,3,6,7-10], es conocido que la obesidad se asocia con las siguientes patologías (tabla I):

1. Alteraciones psíquicas. El paciente obeso padece rechazo social, fundamentalmente en las situaciones que exijan esfuerzo físico (deportes) y durante la adolescencia. Ello condiciona una disminución de la autoestima que en algunos casos favorece la aparición de depresiones y neurosis. Son asimismo hipersensibles y con frecuencia con rendimiento escolar disminuido.

Estas alteraciones psicológicas justifican por sí mismo el tratamiento de la obesidad, independientemente que puedan padecer otros trastornos patológicos.

2. Alteraciones del crecimiento. La talla de los niños obesos suele ser mayor que la talla de los no obesos de su misma edad y sexo. La edad ósea está acelerada y en concordancia con la edad de la talla.

Las niñas obesas tienen la menarquia a menor edad que las no obesas, y padecen alteraciones del ciclo menstrual con frecuencia (dismenorrea, oligomenorrea, etc.). Los niños obesos también suelen tener pubertad más precoz que los no obesos.

3. Alteraciones respiratorias. La obesidad se asocia con un aumento de las infecciones respiratorias altas. En las obesidades graves puede haber hipoventilación alveolar

Tabla I. Repercusiones de la obesidad

1. Alteraciones psíquicas:
   Rechazo social
   Disminución de la autoestima
2. Alteraciones del crecimiento:
   Edad ósea acelerada
   Pubertad acelerada
3. Alteraciones respiratorias:
   Aumento de la frecuencia de infecciones
   Hipoventilación primaria
   Síndrome de Pickwick
4. Alteracions dermatológicas:
   Estrías cutáneas
   Infecciones
5. Alteraciones ortopédicas:
   Genu valgum, pie plano
   Epifisiólisis de la cabeza femoral
   Enfermedad de Blount
6. Alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono:
   Mala tolerancia a la glucosa
   Diabetes tipo II
7. Alteraciones del metabolismo de los lípidos:
   Perfil aterogénico de lipo y apoproteínas
8. Hipertensión
9. Alteraciones digestivas, de la coagulación, del sistema venoso
10. Persistencia en el adulto:
    Aumento de la severidad de los anteriores
    Litiasis biliar
    Hipertensión
    Diabetes
    Disminución expectativa de vida

(Act Ped Esp 1991; 49:387-390)

ACTA PEDIATRICA ESPAÑOLA, Vol. 49, N.°6, 1991

primaria, con hipercapnia, disminución de la capacidad pulmonar y aumento del trabajo respiratorio. El síndrome de Pickwick (somnolencia diurna y apnea obstructiva durante el sueño) es frecuente en los obesos graves.

4. Alteraciones dermatológicas. Aproximadamente el 25% de obesos padece estrías cutáneas parecidas a las del síndrome de Cushing. Asimismo padecen infecciones cutáneas tanto bacterianas como micóticas. Dependiendo de la intensidad de las alteraciones de los lípidos sanguíneos pueden presentar xantelasmas y xantomas.

5. Alteraciones ortopédicas. Son frecuentes las afecciones en miembros inferiores, principalmente *genu valgum* y pie plano, así como la epifisiólisis de la cabeza femoral[11]. Los grandes obesos pueden padecer enfermedad de Blount (pseudoosteocondrosis del cóndilo tibial medial) cuya deformidad puede requerir tratamiento quirúrgico. Con el tiempo puede aparecer artrosis de las articulaciones que soportan el sobrepeso corporal.

6. Trastornos del metabolismo de hidratos de carbono. El aumento de la grasa corporal total se ha relacionado con hiperglucemia, hiperinsulinemia y alteraciones en la homeostasis de glucosa-insulina.

Aunque la diabetes tipo II es rara en la edad pediátrica, esta enfermedad es frecuente en adultos que iniciaron su obesidad en la infancia.

7. Trastornos del metabolismo lipídico. Ha sido establecida una asociación entre obesidad infantil y concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos, así como concentraciones disminuidas de colesterol-HDL[6,9,12]. Este perfil lipoproteico se considera como factor de riesgo respecto al futuro desarrollo de la aterosclerosis[13]. Recientemente han sido valoradas las concentraciones de apoproteínas plasmáticas (A-I, B) y su cociente (B/A-I) como mejores marcadores predictivos del riesgo de desarrollar aterosclerosis, así como sus alteraciones de la obesidad infantil: aumento de apo B y cociente B/A-I y descenso de apo A-I[14-16]. De estos datos se deduce que los niños obesos tienen concentraciones patológicas de los mejores marcadores de riesgo de desarrollar aterosclerosis, las apoproteínas.

8. Hipertensión. Los obesos padecen hipertensión arterial con una frecuencia siete veces más elevada que los no obesos. La presencia de hipertensión empeora el pronóstico si se mantiene a lo largo de la infancia y se llega al periodo de adulto con hipertensión.

9. Miscelánea. La obesidad en la infancia puede tener otros efectos menos graves o menos frecuentes como síntomas digestivos (flatulencia y estreñimiento, además de la bulimia y de la polifagia), alteraciones de la coagulación (por trastornos de la actividad fibrinolítica y de la protrombina), alteraciones del sistema venoso (hemorroides, varices, tromboflebitis), etc.

10. Efectos de la persistencia de la obesidad infantil en el adulto. La persistencia de la obesidad a lo largo del tiempo conlleva al aumento de la severidad de todos los trastornos citados, así como la aparición de algunos nuevos como litiasis biliar.

Es importante señalar que la obesidad *per se* constituye un factor de riesgo secundario en relación al desarrollo de la aterosclerosis, y al mismo tiempo se asocia con otros factores (hipertensión, diabetes, hiperlipoproteinemias) que están considerados como primarios en el desarrollo de dicho proceso, por lo que los obesos son pacientes de riesgo de padecer infarto de miocardio y accidentes vasculocerebrales.

Finalmente es de destacar que la expectativa de vida de los obesos es menor a la de los no obesos, pudiendo ocurrir incluso muerte súbita.

Etiología y evolución de la obesidad infantil

Vistas las repercusiones y riesgos de la obesidad para la salud interesa conocer de qué factores depende y si los lactantes y niños obesos mantendrán su obesidad a lo largo de la vida, con el fin de poder tomar medidas preventivas y/o cuándo debe tratarse.

Básicamente, se decía que la obesidad en los dos primeros años de vida dependía de una hiperplasia de adipocitos, y a partir de esta edad dependía de una hipertrofia[17-18]. Esta hipótesis ya ha sido descartada[19,20]. La adiposidad neonatal se correlaciona con la de la madre, aunque parece que no es predictiva de la adiposidad en edades posteriores de la vida[21]. Realmente, no se conocen los mecanismos responsables de la adipogénesis, tanto la normal como la anormal[22].

Asimismo, hace unos años se daba mucha importancia a los factores genéticos[23]. Según Fomon[24] si uno de los progenitores es obeso el riesgo de tener un hijo obeso es del 40%, y si lo son los dos, dicho riesgo aumenta hasta el 70%. Precisando más a este respecto, Garn[25] afirma que en los casos en los que sólo uno de los progenitores es obeso, el riesgo de que sus hijos también lo sean es mayor cuando el afectado es el padre. Sin embargo, en la actualidad los autores que han revisado este tema[2,3,6,20,26] han concluido que si bien los factores genéticos existen, éstos están fuertemente influenciados por los factores ambientales. A esta conclusión se ha llegado tras la revisión de múltiples estudios epidemiológicos.

Entre los factores ambientales que podían ocasionar obesidad en el lactante se citaban la ingesta calórica excesiva, lactancia artificial e introducción precoz del beikost[27-30]; aunque estos factores pueden ocasionar sobrepeso en los dos primeros años de vida, dicho sobrepeso no suele mantenerse más allá de esta edad[31]. Otros estudios no han demostrado que estos factores induzcan a la obesidad[6,32,33]. En cambio, sí se ha demostrado otros factores ambientales: la obesidad de los padres, puesto que sus hábitos alimentarios y estilo de vida son los mismos que van a tener sus hijos; edad paterna; hijo

ACTA PEDIATRICA ESPAÑOLA, Vol. 49, N.°6, 1991

único o hijo menor; hijos de familias separadas; separación precoz de madre e hijo, etc.[1,10]

Con respecto al riesgo relativo que tienen los niños obesos en convertirse en adultos obesos los datos disponibles sugieren que hay dos factores fundamentales: la edad de inicio de la obesidad y la severidad de la misma. Los datos epidemiológicos muestran que cuanto mayor es el niño obeso más probable es que llegue a serlo de adulto, y que cuanto más precoz sea su inicio más probabilidades hay de resolución espontánea; cuanto más severa sea la obesidad menos probabilidades hay de resolución espontánea[2,10,20]. En un estudio evolutivo de 40 años demostró que de 504 niños con sobrepeso, el 47% de ellos era obeso en la edad adulta; el grado de obesidad en la familia (padres y abuelos) y el grado de sobrepeso en la pubertad eran los factores más importantes en relación con el nivel de peso en la edad adulta[34].

El Comité de Nutrición de la AAP[6] sumarizó los conocimientos actuales en los siguientes puntos:

a) La nutrición intraútero, reflejada por el tamaño al nacimiento, influye en el riesgo de obesidad en la infancia de manera débil aunque detectable.

b) Los lactantes de percentil más alto de peso durante los primeros seis a doce meses de vida tienen dos a tres veces más riesgo de convertirse en niños y adultos obesos. Sin embargo, la mayoría de lactantes obesos no lo será en la edad adulta, y en la mayoría de adultos obesos no existe el antecedente de obesidad en el periodo de lactante.

c) Existe una mayor correlación entre la obesidad durante la niñez tardía, adolescencia y adulto que durante el periodo de lactante. El 75% de adolescentes obesos será adulto obeso. Así pues, la tendencia a desarrollar obesidad es débil en el lactante y fuerte con el aumento de la edad.

En resumen, puede decirse que aunque existen factores genéticos mal conocidos que favorecen el desarrollo de la obesidad, los factores ambientales (estilo de vida y hábitos dietéticos) son más importantes y en ellos hay que efectuar las medidas preventivas, y a medida que avanza la edad del niño obeso más necesario es su tratamiento con el fin de evitar la obesidad del adulto.

Criterios de obesidad

Puede definirse la obesidad como la consecuencia patológica del excesivo acúmulo de grasa orgánica, resultado de una ingesta de calorías superior a la necesaria para su utilización[35-38]. De esta definición general se deduce que para diagnosticar obesidad hay que medir la grasa corporal, para lo cual se dispone de dos tipos de métodos: directos (disección y cuantificación de grasa en cadáveres o en un acto quirúrgico, o mediante el análisis de adipocitos) e indirectos, que a su vez pueden ser antropométricos, densitométricos y por técnicas de dilución (deuterio, K^{40}, gases nobles, etc.). Los métodos directos y los indirectos por técnicas de dilución sólo son aplicables con fines de investigación y no tienen utilidad en la práctica clínica. La densitometría es un método fiable, aunque precisa gran colaboración por parte del paciente y un material de difícil utilización. La antropometría es un método práctico pero mucho más inexacto. Todos estos métodos han sido revisados y discutidos en el excelente trabajo de Fleta y col.[9]

Desde el punto de vista práctico, el médico debe utilizar los parámetros antropométricos que mejor se correlacionan con la grasa corporal, y en los estudios más exhaustivos se debe utilizar alguna de las fórmulas que permiten el cálculo de la grasa total.

Los parámetros antropométricos más utilizados[2,3,9,15,39] son peso relativo, índice de masa corporal (índice de Quetelet), espesor del pliegue tricipital y subescapular (tabla II). El peso relativo permite una aproximación diagnóstica; el índice de masa corporal es un buen índice de la grasa corporal total, al igual que el espesor del pliegue subescapular; el espesor del pliegue tricipital es el mejor indicador del porcentaje de grasa total, hasta el punto que por sí solo es suficiente para un estudio de campo de obesidad infantil[9]. También puede utilizarse la suma de los pliegues tricipital, bicipital, subescapular y suprailiaco.

Para determinar con más exactitud la grasa corporal se utilizan la fórmula de Siri[40] modificada por Brook[41] para niños. Aunque estas fórmulas son utilizadas en España[9] tienen el inconveniente que precisan conocer la densidad corporal. Otras fórmulas permiten el cálculo del porcentaje corporal de grasa sin necesidad de conocer la densidad, por lo que son más prácticas aunque también menos exactas. Entre estas fórmulas la más utilizada es la de Seltzer y Mayer[42]:

$$PT = 0{,}934 \cdot G\ (\%) + 6{,}16$$
$$PS = 1{,}202 \cdot G\ (\%) - 4{,}80$$

donde PT = pligue tricipital; PS = pliegue subescapular; G (%) = porcentaje de grasa.

Tabla II. Criterios de obesidad

$$\text{Peso relativo} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Peso ideal para la talla (kg)}} \times 100 > 120\%$$

$$\text{Indice de Quetelet} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Talla}^2\ \text{(m)}} \geq 23$$

Espesor pliegue tricipital > 2 DS

Espesor pliegue subescapular > 2 DS

ACTA PEDIATRICA ESPAÑOLA, Vol. 49, N.°6, 1991

En un reciente trabajo, García y col.[43] han estudiado la composición corporal de 36 niños de siete a diez años por medio de densitometría y antropometría, hallando coeficientes de correlación altamente significativos entre el porcentaje de grasa con el índice de Quetelet (r=0,79) y con la suma de los cuatro pliegues (r=0,78). Los autores aportan además nomogramas que permiten obtener el porcentaje de masa grasa por medio del índice de Quetelet y el pliegue tricipital. Con la ampliación de este estudio a niños de otras edades y a niñas se podrá hallar el porcentaje de masa corporal con facilidad y, por tanto, diagnosticar obesidad con más precisión.

Otro punto de interés lo representa la distribución morfológica de la grasa corporal como predictor de posibles alteraciones metabólicas. En adultos, la obesidad central (pliegues subescapular y suprailiaco), fundamentalmente la de predominio superior, en contraste con la periférica (pliegues tricipital y bicipital) se ha asociado a resistencia periférica a la glucosa, hiperinsulinemia, diabetes, hiperlipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular e hipertensión[44,45]. La distribución de grasa corporal de predominio central es característica de la obesidad y no está relacionada con la evolución fisiológica de distribución de grasa a lo largo de la vida: el cociente de grasa corporal centrípeta/periférica es baja durante la niñez y adolescencia y aumenta con la edad. Los estudios de Legido y col.[46,47] en pacientes prepuberales muestran que éstos padecen obesidad central, asociada con homeostasis anormal de la glucosa-insulina, si bien en los varones es de predominio superior o androide (pliegue subescapular), mientras que en hembras es de predominio inferior o ginecoide (pliegue suprailiaco), siendo este último patrón el que se relaciona fundamentalmente con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.

Fecha de recepción: 24-VI-90
Fecha de aceptación: 5-VII-90

J. Dalmau
Unidad de Nutrición
Hospital Infantil «La Fe»
Avda. Campanar, 21
46009 Valencia

7.3.2. ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA OBESIDAD (II).

- Acta Pediatr Esp 1991; 49:451-455.

Revisión

Aspectos prácticos de la obesidad pediátrica (y II)

J. Dalmau, C. Montero

Unidad de Nutrición. Hospital Infantil «La Fe». Valencia

Clasificación de la obesidad infantil

Los síndromes de obesidad infantil se clasifican convencionalmente en 2 grupos (tabla III):

1. Obesidad primaria. El 95% de obesidades infantiles es clasificada como primaria, llamadas también exógenas o nutricionales, y son el resultado de la interacción del genotipo con potentes fuerzas ambientales. Es aceptado que esta obesidad no secundaria por causas patológicas presenta clínicamente dos variantes[48]: a) Precoz, ya que quien la padece muestra durante la infancia una tendencia al sobrepeso y se va incrementando con la edad; las medidas terapéuticas son poco eficaces, y si adelgazan tienden a recuperar peso con facilidad. b) Tadía, ya que se manifiesta en la edad adulta y responde mejor al tratamiento. La obesidad primaria precoz constituye el auténtico problema clínico para el pediatra.

2. Obesidad secundaria. El 5% de las obesidades infantiles es atribuible a causas endocrinas (3%) o síndromes polimalformativos (2%)[9].

Entre las enfermedades que pueden presentar obesidad están[2,26] las enfermedades endocrinas, los síndromes hipotalámicos, malformativos, las cromosomopatías y los medicamentos.

Enfermedades endocrinas

– Síndrome de Cushing: constituye una causa rara de obesidad infantil, aunque a veces puede presentarse únicamente con cierta obesidad, hipertensión moderada y retraso del crecimiento y de la edad ósea. La determinación de cortisol en suero (mayor de 30 mg/dl) y en orina de 24 horas (mayor de 200-250 mg/dl) permiten el diagnóstico del síndrome de Cushing.

– Hipotiroidismo: las formas de comienzo tardío pueden cursar con cierto grado de obesidad, junto con talla corta y retraso en la edad ósea.

– Deficiencia de hormona de crecimiento: el aspecto de niño rollizo con cierto grado de sobrepeso se acompaña de talla corta, más acentuada con el paso del tiempo, y retraso en la edad ósea.

– Síndrome de Mauriac: los diabéticos mal controlados, que reciben dosis excesivas de insulina, tienden a desarrollar obesidad, talla corta y hepatomegalia. Un síndrome similar puede también ser debido a un tumor productor de insulina.

(Act Ped Esp 1991; 49: 451-455)

Tabla III. Clasificación de la obesidad

1. Primaria o exógena
2. Secundaria:
   - Enfermedades endocrinas: síndrome de Cushing, hipotiroidismo, deficiencia hGH y síndrome de Mauriac
   - Síndromes hipotalámicos: síndrome de Frochlich, infecciones, accidentes cerebrovasculares
   - Síndromes malformativos: Prader-Willy, Bardet-Biedl, Laurence-Moon, Cohen, Alström, Carpenter, Albright, etc.
   - Cromosomopatías: Turner, Klinefelter, Vásquez
   - Medicamentos: corticoides, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, litio, entre otros

Síndrome hipotalámico

– Síndrome de Frochlich: un tumor del sistema nervioso central, fundamentalmente craneofaringioma, puede cursar con obesidad. Se acompaña de cefalea de intensidad y duración creciente, alteraciones neurológicas, oculares y vómitos. Debe confirmarse el diagnóstico mediante TAC. Un síndrome similar puede estar ocasionado por infecciones o accidentes vasculares.

Síndromes malformativos

– Síndrome de Prader-Willi: padecen obesidad troncular, baja talla, retraso mental medio o moderado, hipogonadismo, hipotonía y pies y manos pequeñas. En algunos casos hay anomalías cromosómicas.

– Síndrome de Bardet-Biedl: los signos característicos son retraso mental, retinopatía pigmentaria, polidactilia, sindactilia e hipogonadismo, junto con la obesidad.

– Síndrome de Laurence-Moon: en este síndrome, englobado a veces con el anterior, hay retinitis pigmentaria y paraplejía espástica pero no polidactilia, y la obesidad es menos evidente.

– Síndrome de Cohen: se caracteriza por hipotonía, retraso mental, microcefalia con hipoplasia maxilar, raíz nasal elevada, abertura palpebral antimongoloide, etc.

– Síndrome de Alström: sordera, hipogonadismo, pérdida de la visión precozmente. El desarrollo mental es normal.

– Síndrome de Carpenter: braquicefalia, facies anormal, hipogenitalismo, braquisindactilia y polidactilia, retraso mental.

– Otros síndromes más raros (Borjeson-Forssman-

ACTA PEDIATRICA ESPAÑOLA, Vol. 49, N.°7, 1991

Lehmann, Killian, Summitt, etc.) tienen diversas alteracions físicas, retraso mental y suelen tener baja talla.

– Osteodistrofia hereditaria de Albright: cursan con baja talla, obesidad, acortamiento de metacarpianos, facies redondeada, etc.

Cromosomopatías

Los síndromes de Turner, Klinefelter, Vásquez se acompañan de obesidad de intensidad variable.

Medicamentos

Los corticoides, así como otros medicamentos que afectan al sistema nervioso central (fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, litio, etc.) pueden ocasionar obesidad.

Pauta diagnóstica

La secuencia diagnóstica de obesidad debe incluir:

– Historia familiar: en la obesidad primaria o exógena uno o los dos progenitores suelen ser obesos, así como otros miembros de la familia (abuelos o hermanos).

– Ingesta dietética diaria: debe ser lo más rigurosa posible, sin olvidar los alimentos que ingieren fuera del hogar y los que toman entre comidas (frutos secos, bollería, refrescos, etc., que en muchas ocasiones están constituidos por calorías huecas). En la obesidad primaria la ingesta calórico-energética es alta, al igual que en otros miembros de la familia, y suele ser característico la no sensación de saciedad tras las comidas (siempre pueden comer más). Además, como no sólo la ingesta calórica total es excesiva, sino también de todos los nutrientes, pueden tener cifras altas de hemoglobina, ácido úrico, etc.

– Hábito de vida: los obesos no suelen practicar ningún ejercicio físico, y tienen hábito sedentario. Puede ser un indicador indirecto las horas que ven televisión.

– Desarrollo intelectual: en la obesidad primaria es normal, mientras que en muchos síndromes que se acompañan de obesidad hay retraso psíquico.

– Antropometría: debe realizarse las medidas antropométricas señaladas anteriormente: peso relativo, índice de Quetelet, pliegues tricipital y subescapular, bicipital y suprailíaco. El estudio más completo de estos pacientes también debe incluir el cálculo de grasa corporal mediante las fórmulas de Seltzer-Mayer, o de Siri y Brooks, o mediante el nomograma de García y col.

Es importante señalar que los obesos primarios son altos. Si la talla es menor del percentil 50 hay que buscar alguna de las etiologías de obesidad secundaria mediante los estudios complementarios pertinentes.

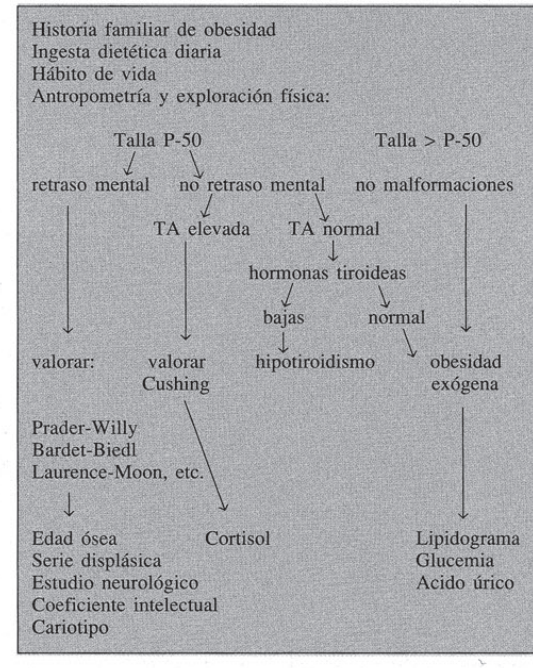
– Exploración física: debe incluir tensión arterial y búsqueda de rasgos dismórficos y malformaciones.

– Exámenes complementarios: en los obesos que por los anteriores apartados se les diagnostica obesidad primaria sólo suele ser necesario los análisis que aporten información sobre las posibles complicaciones de su obesidad: colesterol total y sus fracciones (o apoproteínas), triglicéridos, glucemia, ácido úrico. Dado que el hipercorticismo de inicio tardío puede ser poco sintomático, nosotros realizamos determinación de cortisol en suero y en orina. En los casos que la talla sea inferior al percentil 50 debe solicitarse edad ósea, hormonas tiroideas, y según los hallazgos de la historia clínica y exploración física puede solicitarse serie displásica, valoración neurológica (TAC), cariotipo, etc. En la tabla IV, adaptada de Weil[7], se muestra la secuencia diagnóstica, que habrá que ser individualizada para cada paciente.

Prevención

No hay un tratamiento seguro y efectivo a largo plazo para la obesidad infantil. El pronóstico es poco esperanzador ya que sólo del 10 al 30% de los pacientes consiguen mantener la pérdida de peso, independientemente del tipo de terapia empleada[6]. Por ello debe hacerse especial énfasis en la prevención. Se calcula que con una profilaxis adecuada se prevendría hasta el 15% de adultos obesos varones, y mayor porcentaje en mujeres[20]. Hay acuerdo unánime que en la población pediátrica general, y especialmente en niños de riesgo (hijo de padres con obesidad, diabetes, dislipemia o enfermedad vascular), hay que practicar unas normas con el fin de

Tabla IV. Valoración diagnóstica de obesidad



ACTA PEDIATRICA ESPAÑOLA, Vol. 49, N.º7, 1991

evitar la obesidad infantil[3,6,7,20,24,26,49], normas que hay que difundir al máximo para que epidemiológicamente sean efectivas, y así lo venimos realizando en nuestro medio[50-51]. Sin embargo, dado que la obesidad es la expresión física de una serie de alteraciones metabólicas, reguladoras y ambientales, no hay una única medida preventiva eficaz. Incluso, algunas de las recomendaciones comúnmente dadas no está probado que sean eficaces.

Las recomendaciones generales sugeridas son:

– Educación adecuada a los padres sobre el peligro de la sobrealimentación, y la posibilidad de que el hábito de dicha sobrealimentación adquirida en la infancia persista en la adolescencia y vida adulta.

– Aunque no existen datos que prueben que la lactancia materna y el retraso en la introducción de la alimentación complementaria eviten la obesidad, hay otras razones por las que recomendar estas medidas y con ellas se asegura un estado nutricional óptimo durante el primer año de vida. Parecidas consideraciones pueden hacerse respecto al ejercicio físico, que hay que promocionar por múltiples causas, aunque su eficacia en la prevención de la obesidad no haya sido demostrada.

– Educación a niños escolares y adolescentes, así como a los padres, sobre las características de una dieta equilibrada y los métodos de cocción preferibles (hervidos, plancha). Además hay que insistir en los errores dietéticos más frecuentes con el fin de evitarlos, como son la ingesta de «calorías huecas» por la gran oferta que recibe el niño a través de la propaganda de dulces, bizcochos, caramelos, chicles, etc. Hay que acostumbrar a los niños a no tomar nada entre comidas, evitar la ingesta de alimentos con alto aporte calórico (frutos secos) y el uso frecuente de refrescos azucarados, etc.

– Control periódico de peso y talla para detectar precozmente la obesidad, en cuyo caso se extremarán las medidas anteriores o se iniciará su tratamiento.

Tratamiento

El tratamiento se basa en tres aspectos: psicoterapia, ejercicio y dieta[1,2,10,39,52-54].

1. Psicoterapia. Las técnicas de modificación de la conducta deben estar encaminadas hacia una mejora de la autoestima personal y autocontrol frente a la comida. Dichas técnicas, para que sean eficaces, deben realizarse con mucha frecuencia (p.e., sesiones de una hora semanal durante varios meses) y con participación de los padres[10,39]. La participación de la familia es muy importante, puesto que un niño no seguirá una dieta si los otros miembros de la familia comen delante suyo toda clase de alimentos, o no seguirá un programa de ejercicio físico si los demás familiares son sedentarios. Igualmente, si los familiares no dan importancia al adelgazamiento del niño obeso, el propio niño no le dará importancia. Además, lo habitual es que haya otros obesos en la familia que precisan las mismas normas.

Se debe explicar al obeso y a sus familiares las características de una dieta sana (macronutrientes, vitaminas y minerales, la necesidad de una dieta equilibrada); maneras de evitar sobrealimentación (eliminar comidas fuera de hora e ingesta de calorías huecas, evitar alimentos de alto contenido calórico como frutos secos etc.); saber identificar alimentos ricos en fibra y con bajo aporte de grasas; ventajas de practicar ejercicio físico y disfrutar practicándolo; riesgos de la obesidad, etc.

2. Ejercicio físico. Las necesidades energéticas dependen de tres factores: el metabolismo basal, que incluye las necesidades para el crecimiento, la acción dinámica específica de los alimentos y actividad física. De los tres, el modificable es el tercero[55].

Durante la infancia las necesidades para el crecimiento van disminuyendo gradualmente conforme aumenta la edad, al tiempo que aumentan las necesidades al aumentar la actividad física. Sin embargo, son mucho más elevadas las necesidades para mantener la velocidad de crecimiento (que son alrededor del 20% de las necesidades energéticas totales al año de edad), mientras que las necesidades derivadas de la actividad física dependen del grado de dicha actividad, habitualmente baja en el obeso, y que al año no pasan del 10% de las necesidades totales. Estas necesidades para la actividad física pueden ser incrementadas en un 50-80%, pero incrementos tan grandes sólo pueden conseguirse con ejercicio intenso, el cual sólo puede mantenerse por periodos cortos de tiempo, por lo que se refleja relativamente poco en el gasto energético diario total. Así, por ejemplo, con una actividad física máxima durante una hora se producirá un déficit de 240 calorías comparado con una hora de reposo, mientras que una reducción de la ingesta calórica diaria de un tercio de lo habitual producirá un déficit de 600 calorías de media en un preadolescente. Por todo ello, el ejercicio físico tiene un valor limitado[1].

De todas maneras debe recomendarse ejercicio físico programado y realizado regularmente. Es importante que el paciente elija un ejercicio que le guste y no con el que *a priori* pueda conseguir mayor gasto energético, puesto que lo más importante es mantener dicho programa de ejercicio y que no lo abandone al poco tiempo.

Además debe recomendarse que habitualmente ande y suba escaleras, puesto que de todas las actividades físicas habituales, sin hacer deporte, es la que conlleva mayor gasto energético[55].

3. Dieta. Constituye la piedra angular para el tratamiento de pacientes obesos de cualquier edad. Los pacientes con obesidad moderada (peso relativo de 120 a 170% del peso ideal para su talla, índice de Quetelet de 23 a 30) deben recibir una dieta equilibrada con una reducción aproximada del 30% de su ingesta calórica habitual[1,2,53]. La dieta debe proporcionar todos los nutrientes necesarios para cubrir las necesidades de crecimiento del tejido magro y que fuerce la utilización de

ACTA PEDIATRICA ESPAÑOLA, Vol. 49, N.º7, 1991

los depósitos de grasa. Estas dietas deben introducir pocos cambios en los hábitos de comidas para que sean fáciles de cumplir. Normalmente la utilización de alimentos desnatados (leche y sus derivados desnatados), recortar la grasa visible vehiculizada a alimentos proteicos (ternera magra, pollo sin piel y pescados blancos), aumentar el consumo de fibra para aumentar la sensación de saciedad (pan y pastas integrales) junto a otras medidas generales ya expuestas (evitar comer fuera de horas, evitar el consumo de «calorías huecas», etc.) suele ser suficiente para conseguir la reducción calórica citada. A veces es útil indicar que coman lo mismo que los demás miembros de la familia pero en plato de postre; con ello se consigue la reducción de la ingesta calórica total y se evitan problemas psicológicos derivados de dietas estrictas. Inicialmente no entregamos a los padres dietas estrictas porque son monótonas y difíciles de cumplir si comen fuera del hogar, por lo que se abandonan con facilidad. Si fracasan las medidas dichas y/o los padres lo solicitan entregamos dietas elaboradas en la Unidad de Nutrición, calculadas fundamentalmente según las tablas de composición españolas y siguiendo en lo posible los gustos dietéticos españoles[56]. Según la edad del paciente y el grado de obesidad se les da dietas con diferentes aportes calóricos, habitualmente entre 1.200 y 1.500 calorías/día, de acuerdo con las recomendaciones de diferentes autores[10,39,52,54].

En los pacientes con obesidad extrema (peso relativo mayor de 170% del peso ideal para su talla, índice de Quetelet mayor de 30, espesor de pliegue y grasa corporal mayor a 2 desviaciones estándar) y/o que padezcan complicaciones asociadas a su obesidad como hipertensión, diabetes o problemas ortopédicos está indicada una dieta restrictiva estricta. Esta dieta sólo debe indicarse en pre y adolescentes, y con extrema precaución, por lo que es necesario el ingreso hospitalario. Previo a su prescripción debe demostrarse un funcionamiento renal, cardiaco y hepático normal, por lo que hay que hacer análisis de sangre (electrolitos, calcio/fósforo, ácido úrico, transaminasas, colesterol total y fracciones, triglicéridos, glucemia), orina (sedimento y anormales) y ECG. La dieta preconizada es la de «ayuno modificado con proteínas», consistente en, primero: aporte calórico suficiente para el 120% del peso ideal para la talla, para permitir un incremento adecuado de la masa corporal magra. En niños no se aconseja dietas muy hipocalóricas como las de 500-600 calorías/día, segundo: aporte proteico de 1,5 a 2,5 g/kg, con proteínas de alto valor biológico, y tercero: aporte diario de 25 mEq de C1K, 800 mg de calcio y un polivitamínico-mineral[1,2].

Con esta dieta se pierde en los 2-4 primeros días el 50% de los depósitos de glucógeno y proteínas procedentes de órganos esplácnicos como hígado, bazo e intestino; si se mantiene tiempo puede producir pérdidas de masa muscular, que puede ocasionar cierto grado de debilidad[57]. Las zonas del cuerpo que contienen mayores depósitos de grasa son las que primero se consumen. Estas pérdidas se acompañan de pérdida de agua, por lo que los primeros días se pierde más peso. En las primeras 48 horas de instaurado el régimen se entra en cetosis, que produce anorexia y, por tanto, se tolera mejor el ayuno modificado, pero puede producir náuseas e hipotensión ortostática que se trata con adición de sal en la comida. Asimismo puede producirse aumento del ácido úrico sanguíneo, que puede precisar tratamiento con alopurinol[57].

Se puede añadir a esta dieta suplemento de carbohidratos (1 g/kg de peso ideal, empezando con 25 g/día e ir aumentando hasta 75 g/día). Con este aporte se consigue mejorar el balance nitrogenado con el subsiguiente ahorro de proteínas corporales y aumentando al máximo la pérdida de grasa. Esto probablemente ocurre porque los hidratos de carbono aumentan los niveles de insulina, con lo que se consigue mayor tasa de lipólisis y, por tanto, de utilización de grasa corporal.

Como se ha dicho, estas dietas deben instaurarse con estricto control médico, puesto que no están exentas de riesgo (hiperuricemia, arritmias, etc.).

4. Otras medidas. En los casos muy extremos, y tras el fracaso de todas las anteriores medidas, debe valorarse los métodos quirúrgicos (*bypass* gástrico), aunque la experiencia en pediatría es muy limitada.

Los tratamientos farmacológicos (hormona tiroidea, gonadotropina coriónica, diuréticos, anfetaminas u otros anorexígenos) están contraindicados en la infancia. Su potencial peligro es demasiado alto como para considerarlos útiles en niños en crecimiento[20,53,58].

Referencias bibliográficas

1. WH Dietz. «Childhood and adolescent obesity». En: Nutrition in Pediatric. W.A. Walker, J.B. Watkins (eds.). Little Brown Co. Boston, 1985: 769-80.
2. VH Dietz. «Childhood obesity susceptibility, cause, and management». *J Pediatr* 1983; 103: 676-86.
3. JL Knittle, RJ Merritt, D Dixon-Shanies, F Binsberg-Fellner, KI Timmers, D.P. Katz. «Obesidad infantil». En: Tratado de Nutrición en Pediatría. R.M. Suskind. Editorial Salvat, S.A. Barcelona, 1985: 397-415.
4. SL Gortmaker, WH Dietz, AM Sobol, CA Wehler. «Increasing pediatric obesity in the United States». *Am J Dis Child* 1987; 141: 535-40.
5. M Bueno. «Obesidad nutricional infantil». *An Esp Pediatr* 1982; 17 (supl. II): 148-59.
6. Committee on Nutrition AAP. «Nutritional aspects of obesity in infancy and childhood». *Pediatrics* 1981; 68: 880-3.
7. WB Weil. «Obesity in children». *Pediatr Rev* 1981; 3: 180-189.
8. LS Taitz. «Prognosis of the obese child». En: The obese child. L.S. Taitz. Ed. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1983: 164-88.
9. J Fleta, A Sarria, A Aznar, P García, M Bueno. «Estudios antropométricos en relación con la obesidad en población infantil de la ciudad de Zaragoza». Premio Nutrición Infantil. *Soc Aragonesa Pediatr* 1983: 163-277.
10. LH Epstein, RR Wing, A Valoski. «Obesidad infantil». *Clin Pediatr NA* 1985; 2: 383-401.
11. J Fleta, A Sarria, ML Bello, I González, M Bueno. «Epifisiólosis primaria y obesidad infantil». *Acta Pediatr Esp* 1982; 4: 154.

12. RR Frerichs, LS Webber, SR Srinivasam et al. «Relation of serum lipids and lipoproteins to obesity and sexual maturity in white and black children». *Am J Epidemiol* 1978; 108: 486-96.
13. WP Newman, DS Freedman, AW Voors et al. «Serum lipoproteins and systolic blood pressure are related to atherosclerosis in early life: The Bogalusa heart study». *N Eng J Med* 1986; 314: 138-43.
14. M Mur, MP Bernal, J Fleta et al. «Lípidos plasmáticos y tensión arterial en niños/as obesos como factores de riesgo». I Congreso Nacional Soc Esp Arteriosclerosis. Madrid, 1989.
15. T Sveger, CE Flodmark, G Fex, NC Henningsen. «Apolipoproteins A-I and B in obese children». *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 497-501.
16. T Sveger, G Fex, CE Flodmark, Kjellström, N Borgfous. «Apolipoprotein AI/B ratio and B screening: A preliminary study of 10 and 11 year old children». *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 10: 179-84.
17. JL Knittle, J Hirsch. Effect of early nutrition on the development of rat epididymal fad pads. *J Clin Invest* 1968; 47: 2091-8.
18. JL Knittle, K Timmers, F Ginsberg-Fellner. «The growth of adipose tissue in children and adolescents». *J Clin Invest* 1979; 63: 239-46.
19. A Hager, L Sjostrom, B Arvidsson, P Bjorntorp, U Smith. «Body fat and adipose tissue cellularity in infants: a longitudinal study». *Metabolism* 1977; 26: 607-14.
20. WB Weil. «Current controversies in childhood obesity». *J Pediatr* 1977; 91: 175-87.
21. RI Berkowitz, WS Agras, AF Korner, HC Kraemer, LH Zeanah. «Physical activity and adiposity: a longitudinal study from birth to childhood». *J Pediatr* 1985; 106: 734-8.
22. CM Poissonnet, M Lavelle, AR Burdi. «Growth and development of adipose tissue». J Pediatr 1988; 113: 1-9.
23. LGD Brook. «The role of genetic and environmental factors in the determination of body fat in man». En: Obesity in childhood. C. Caccian, Z. Laron, S. Raiti (eds.). Academic Press. London, 1978: 1-5.
24. SJ Fomon, EE Ziegler. «Prevention of obesity». En: Nutritional Disorders of children. Prevention, screening, and followp. V.S. Dpt. of Health, Eucation and Welfare. Publication No. (HSA) 77-5104. 1977: 64-70.
25. SM Garn, DC Clark. Ad hoc Committee to Review the Ten-State Nutrition Survey: «Gends in fatness and the origins of obesity». *Pediatrics* 1976; 57: 443-56.
26. M Pombo, P Cabo, R Pina, J Marques, R Tojo. «La obesidad en el niño. Revisión de algunos aspectos». *An Esp Pediatr* 1989; 31: 307-16.
27. LS Taitz. «Infantile overnutrition among artificially fed infants in the Sheffield region». *Brit Med J* 1971; 1: 315.
28. JT Dwyer, J Mayer. «Overfeeding and obesity in infants and children». *Bibl Nutr Dieta* 1973; 18: 123.
29. DB Jelliffe, EF Jelliffe. «Fat babies prevalence, perils and prevention». *J Trop Pediatr Environ Child Heart* 1985; 21: 123.
30. T Sveger, T Lindberg, B Weibull, VL Olsson. «Nutrition, overnutrition and obesity in the firts year of life in Malmo, Sweden». *Acta Pediatr Scand* 1975; 64: 635-40.
31. T Sveger. «Does overnutrition or obesity during firts year effect weight at age four?». *Acta Paediatr Scand* 1978; 67: 465-7.
32. S Dubois, DE Hill, GH Benton. «An examination of factors believed to be associated with infantile obesity». *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 1997-2004.
33. WS Agras, HC Kraemer, RI Berkowitz, AF Korner, LD Hammer. «Does a vigorous felding style influence early development of adiposity?». *J Pediatr* 1987; 110: 799-804.
34. HO Mossberg. «Control evolutivo de 40 años de niños con sobrepeso». *The Lancet* (ed. esp.) 1990; 16: 31-4.
35. J Mayer. «Some aspects of the problem of regulation of food and obesity». *N Engl J Med* 1966; 274: 662-73.
36. F Grande. «Energetics and weight reduction». *Am J Clin Nutr* 1968; 21: 305.
37. J Mayer. «Obesity». En: Modern nutrition in health and disease. R.S. Goodhart, M.E. Shilds (eds.). 5th ed. Lea and Febiger. Philadelphia, 1973: 625.
38. EME Poskitt. «The fat child». En: Clinical Paediatric Endocrinology. C.G.B. Brook (ed.) Blackwell Scientific Pn. London, 1981.
39. TA Wadden, AJ Stunkard, L Rich, CJ Rubin, G Sweindel, S McKinney. «Obesity in black adolescent girls: A controlled clinical trial of treatment by diet, behavior modification and parenteral support». *Pediatrics* 1990; 85: 345-52.
40. WE Siri. «Body composition from fluid spases and density». MA UCRL. 3349. Donner Laboratory University of California, 1956.
41. CJD Brook. «Determination of body composition of children from skinfold measurements». *Arch Dis Child* 1972; 46: 182-7.
42. C Seltzer, J Mayer. «Greater reliability of triceps skinfold over subescapular skinfold as an index of obesity». *Am J Clin Nutr* 1967; 20: 950.
43. LA García, A Sarria, J Fleta, MP Morellón, M Bueno. «Determinación de la grasa corporal mediante densitometría y antropometría en niños de siete a diez años». *An Esp Pediatr* 1990; 32: 109-13.
44. M Krotkiewski, P Björntoop, L Sjostrom, V Smith. «Impact of obesity on metabolism in men and woman: Importance of regional adipose tissue distribution». *J Clin Invest* 1983; 72: 1150-62.
45. SM Haffner, D Fong, HP Hazuda, JA Pugh, JK Patterson. «Hyperinsulinemia, uuper body adiposity and cardiovascular risk factors in non diabetics». *Metabolism* 1988; 37: 338-45.
46. A Legido, A Sarria, M Bueno y col. «Relationship of body fat distribution to metabolic complications in obese prepubertal girls». *Clin Pediatr* 1987; 26: 310-5.
47. A Legido, A Sarria, M Bueno y col. «Relationship of body fat distribution to metabolic complications in obese prepubertal boys: Gender related differences». *Acta Pediatr Scand* 1989; 78: 440-6.
48. J Portugal. «Fisiopatología de la obesidad». *An Med Intern* 1989; 6: 94-9.
49. LS Taitz. «Treatment and prevention». En: The obese child. L.S. Taitz (ed.). Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1983: 189-98.
50. J Dalmau. «Problemas nutricionales actuales en nuestro medio». *Bol Soc Val Pediatr* 1981; 1: 11-7.
51. ML Carreras, MM García, J Dalmau. «Alimentación infantil: Repercusiones en la edad adulta. I. Malnutrición proteico-calórica. Obesidad». *Bol Soc Val Pediatr* 1984; 4: 79-86.
52. LS Taitz. «Techniques for treating obese children. Radical treatment for profond obesity». En: The obese child. L.S. Taitz (ed.). Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1983: 199-235.
53. WPT James. «Treatment of obesity: The constraints on succes». *Clin Endocrinol Metabolism* 1984; 13: 635-59.
54. EME Poskitt. «Management of obesity». *Arch Dis Child* 1987; 62: 305-10.
55. C Guyton. «Energética y metabolismo». En: Tratado de Fisiología Médica. A.C. Guyton (ed.). 7ª Ed. Interamericana. Madrid, 1988: 834-41. 945 936
56. MT Hernández, MM Carreras, P González, J Dalmau. «Manual de Dietética Infantil». Nutricia (ed.). Valencia, 1990.
57. EJ Drenick. «Obesidad: factores de riesgo y tratamiento dietético». En: Endocrinología práctica. J.M. Hershman (ed.). Ediciones Pirámide. Madrid, 1981: 183-218.
58. EE Mayer, CG Neumann. «Tratamiento del adolescente obeso». *Clin Pediatr NA* 1977; A: 129-38.

Fecha de recepción: 24-VI-90
Fecha de aceptación: 5-VII-90

J. Dalmau
Unidad de Nutrición
Hospital Infantil «La Fe»
Avda. Campanar, 21
46009 Valencia

7.3.3. OBESIDAD PEDIÁTRICA.

- Medicine 1995; 6(82): 3623-3630.

Obesidad pediátrica

J. Dalmau Serra

Unidad de Nutrición. Hospital Infantil La Fe. Valencia.

Introducción

La obesidad es la enfermedad nutricional más prevalente y de mayor morbilidad en los países desarrollados [1]. Su incidencia, que varía de unos autores a otros dependiendo de los criterios diagnósticos y del país estudiado, parece ir en aumento. En España dicha incidencia es aproximadamente del 6% para ambos sexos en el período prepuberal y del 8,8% y 9,6% para varones y mujeres puberales, respectivamente [2]. La población general es cada vez más consciente de este problema, por lo que aumentan las consultas para tratamiento de la obesidad [3]. Sin embargo, la obesidad es una alteración heterogénea remarcablemente resistente a su prevención y tratamiento [4]. Por todo ello es necesario que el pediatra conozca los aspectos clínicos más importantes (identificación y diagnóstico, etiología y evolución, repercusiones, clasificación, prevención y tratamiento), cuya exposición constituye el objetivo del presente trabajo.

Identificación y diagnóstico

Recientemente se ha constituido en EE.UU. un Comité de Expertos para Pautas Clínicas en Sobrepeso, a iniciativa de diversas instituciones, entre ellas la *American Academy of Pediatrics* y la *American Medical Association,* y cuyo objetivo ha sido establecer una guía para el despistaje de adolescentes con riesgo de obesidad [5]. Sus conclusiones han sido las siguientes:

1. El índice de masa corporal (IMC) (índice de Quetelet) debe ser utilizado rutinariamente para el despistaje de sobrepeso en adolescentes, puesto que es el índice del que se dispone más datos de referencia y se correlaciona con alta especificidad con el contenido de grasa corporal total y subcutánea, así como con las complicaciones asociadas (hipertensión, alteración de lipoproteínas, etc).

2. Los adolescentes con IMC en percentil >95 para su edad y sexo deben ser referidos para valoración y tratamiento de su obesidad. Los adolescentes con IMC en percentil entre 85-95 deben ser considerados como de riesgo de obesidad, por lo que se les hará las siguientes evaluaciones: 1.º) historia familiar de enfermedad cardiovascular o hipercolesterolemia, según los criterios recomendados por el Programa Nacional de Educación de Colesterol de EE.UU. [6]; historia familiar positiva de diabetes mellitus u obesidad. 2.º) Existencia de presión sanguínea alta según los criterios recomendados por el *Second Task Force on Blood Pressure Control in Children* [7]. 3.º) Existencia de colesterol total ≥200 mg/dl. 4.º) Incremento del IMC de 2 puntos en el último año; este incremento es aproximadamente el doble del incremento anual esperado para cualquier edad durante la adolescencia. 5.º) Preocupación acerca del propio peso o cualquier alteración emocional relacionada con el sobrepeso.

Si alguna de estas cinco evaluaciones es positiva, el adolescente debe ser referido para tratamiento. En la figura 1, tomada de Himes y Dietz [5], se muestra la pauta de despistaje de obesidad en adolescentes.

3. El Comité recomienda la utilización de las gráficas de percentiles de Must et al [8] como datos de referencia puesto que son las más representativas de la población de EE.UU. Dichas gráficas difieren sensiblemente con las de Hernández et al [9], ampliamente utilizadas en España, por lo que en nuestro país los puntos de corte de IMC más apropiados son probablemente los propuestos por Hernández [10]: riesgo de obesidad entre los percentiles 75 y 90 y obesidad, percentil > de 90 (figs. 2 y 3).

Una vez identificados los pacientes con obesidad o con riesgo de obesidad, deben utilizarse unos criterios diagnósticos que definan su intensidad. Dado que la obesidad se define como un exceso de grasa corporal, los métodos que permiten su cuantificación son los idóneos. Éstos son: densitometría, resonancia magnética, impedancia, conductividad eléctrica total, etc., aunque son caros e incómodos. Los normogramas, que permiten obtener el porcentaje de grasa por medio del IMC y pliegue tricipital [11,12] tienen un valor limitado por el número de niños y de edades en los que se ha realizado. Por ello se han utilizado índices antropométricos que se correlacionan con la grasa corporal, mitigando la contribución de la masa no grasa en el peso (Shukla, Rohrer, Cole, etc.) [13], aunque no se dispone de datos de referencia amplios. En la práctica clínica, los criterios diagnósticos más válidos y utilizados son:

1. Peso relativo = $\frac{\text{peso actual (kg)}}{\text{peso ideal para la talla (kg)}} \times 100 > 120\%$

Medicine 1995; 6(82):3623-3630

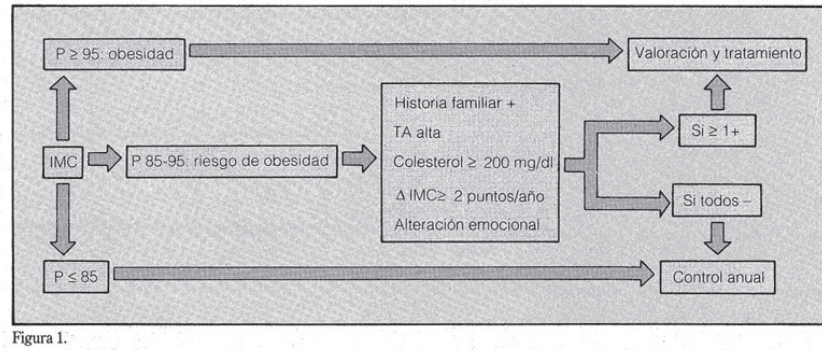


Figura 1.

2. Espesor pliegue tricipital: percentil > 90.
3. Espesor pliegue subescapular: percentil > 90.

Los puntos de corte para los pliegues cutáneos no están bien definidos, siendo suficiente un pliegue tricipital en P > 85 para definir obesidad [14].

Etiología y evolución

Sigue existiendo controversia sobre los factores etiológicos que intervienen en el desarrollo de la obesidad, y si la iniciada en períodos tempranos de la vida tiende a perpetuarse.

Figura 2.

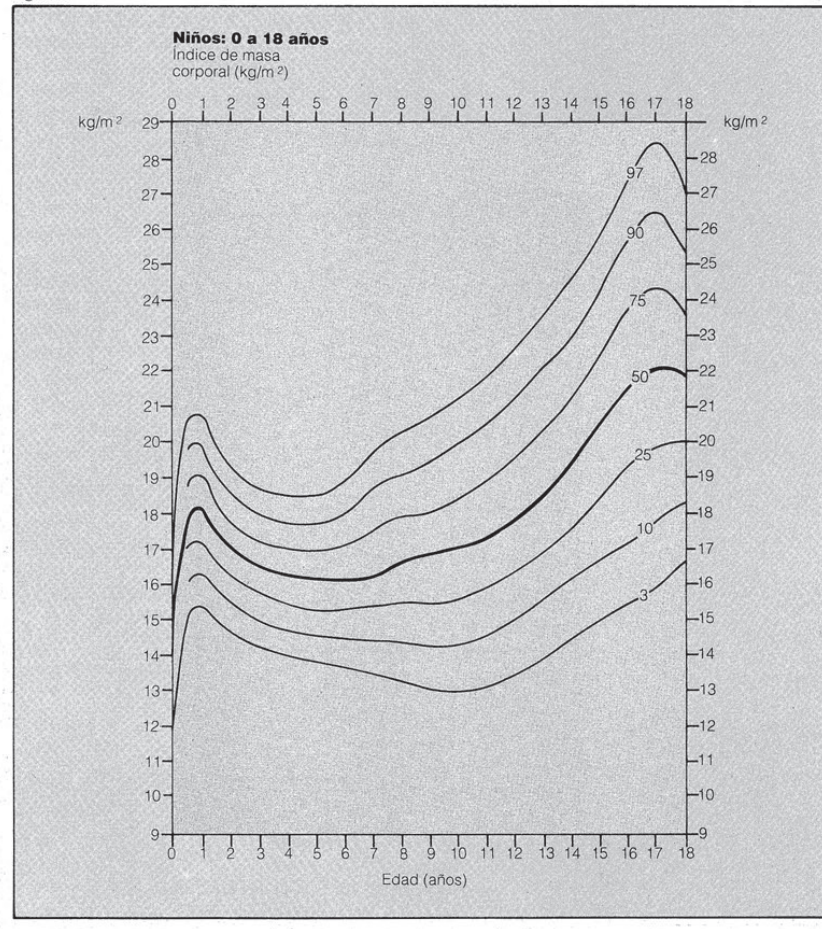


Fig. 1. Pauta de despistaje de obesidad en adolescentes. IMC: índice de masa corporal.

Fig. 2. Índice de masa corporal de niños de 0-18 años. Tomada de Hernández M, et al [9].

OBESIDAD PEDIÁTRICA

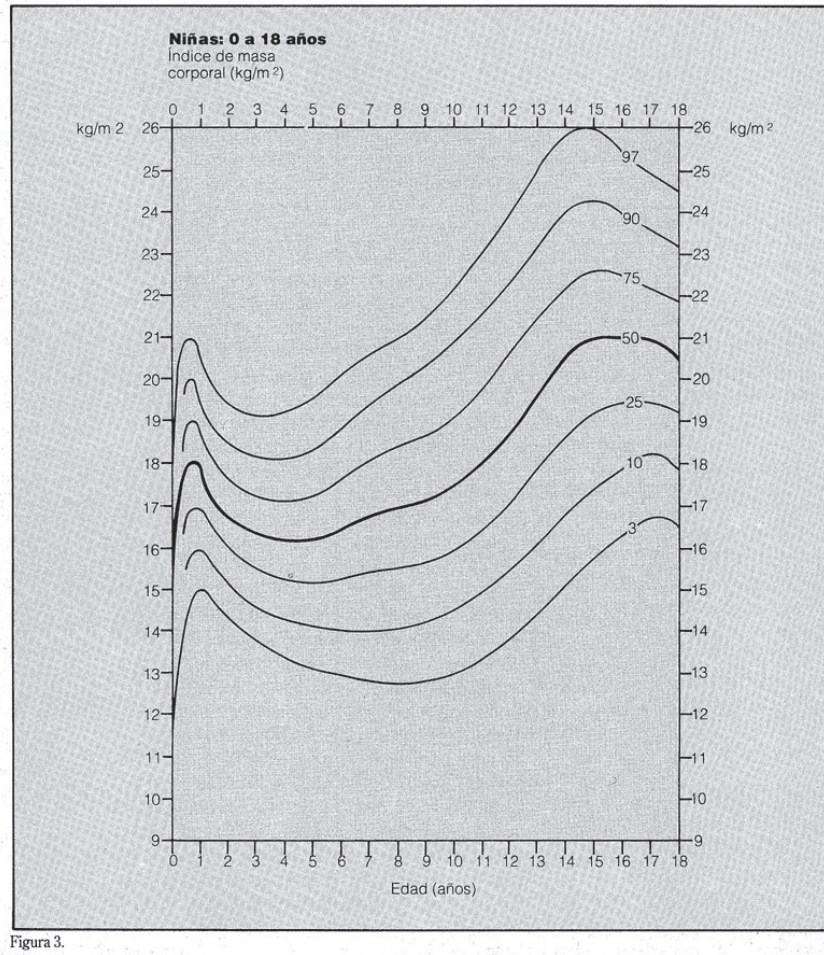


Figura 3.

Fig. 3. Índice de masa corporal en niñas de 0-18 años. Tomada de Hernández M, et al [9].

La teoría desarrollada a inicios de los años 70 que postulaba que la obesidad desarrollada en el lactante dependía de la hiperplasia de adipocitos, mientras que la desarrollada más tardíamente dependía de su hipertrofia, siendo la hiperplasia de peor pronóstico, ha sido descartada [13,15].

Algunos autores sostienen que los factores genéticos determinan el desarrollo de la obesidad [16,17]. Stunkard et al [18,19] demostraron en niños adoptados una mayor correlación entre su IMC y el de los padres biológicos que con el de los padres adoptivos, por lo que concluyeron que las influencias genéticas son determinantes, mientras que las influencias ambientales tienen poca o ninguna influencia. Sin embargo, se ha argumentado que el incremento de la prevalencia de la obesidad en niños demostrada en países desarrollados implica que las influencias genéticas aisladamente no explican dicho incremento.

Muchos factores ambientales han sido involucrados en el desarrollo de la obesidad. Entre ellos se han citado lactancia artificial y la introducción precoz del beikost por facilitar una ingesta calórica excesiva, aunque actualmente estos factores no son aceptados [20,21]; otros factores ambientales que pueden intervenir en el desarrollo de la adiposidad son: obesidad en otros miembros de la familia puesto que todos tienen los mismos hábitos alimentarios y estilo de vida, hijo único o menor, hijos de familias separadas, obesidad reactiva tras padecer ciertas enfermedades, clase social, horas de ver televisión, etc. [1,22,23], aunque muchos de estos factores también han sido puestos en duda [24]. Realmente no se sabe cuáles son los mecanismos por los que algunos niños son más susceptibles al desarrollo de obesidad, pudiendo ésta ser debida a alteraciones metabólicas-endocrinas: disminución de la lipólisis inducida por la epinefrina, diferencias en el metabolismo basal, alteraciones en los mecanismos de percepción de hambre y saciedad regulados en el hipotálamo, etc. [4,10]. Por todo ello se acepta que tanto los factores genéticos como ambientales intervienen en el desarrollo de la obesidad. Los factores genéticos pueden deter-

minar qué individuos pueden ser obesos con un determinado estilo de vida, pero es su estilo de vida el que decide si serán obesos y su intensidad, es decir, que la herencia determina la predisposición pero el ambiente fija la prevalencia [13].

Es importante señalar que numerosos estudios sugieren que existen unos períodos críticos para el desarrollo de la obesidad y sus complicaciones. En una reciente revisión, Dietz [25] señala los tres siguientes:

1. *Período perinatal:* los estudios realizados en Holanda durante la Segunda Guerra Mundial demuestran que la prevalencia de la obesidad está incrementada entre los jóvenes que estuvieron expuestos al período de hambre en los dos primeros trimestres de embarazo. Igualmente, la prevalencia de la obesidad está incrementada en los hijos de madres diabéticas, la cual es independiente de la obesidad de la madre en el momento del parto.
2. *Período de rebote de la obesidad de los 5-7 años:* varios estudios longitudinales han demostrado mayor prevalencia de obesidad, tanto en adolescentes como en adultos, si su período de rebote de obesidad se inició precozmente (antes de los 5,5 años).
3. *Período de adolescencia:* constituye el segundo período de rebote de adiposidad, el cual es más marcado en mujeres. Diferentes estudios muestran que la obesidad en adolescentes está directamente relacionada con su posterior persistencia y sus complicaciones. Se desconoce los mecanismos por los cuales ocurren estos hechos. Los adolescentes, y en menor medida las adolescentes, tienden a hacer depósito de grasa central y a la pérdida de grasa periférica. Probablemente ello esté relacionado con el dimorfismo hormonal sexual: en presencia de andrógenos, la grasa tiende a depositarse intraabdominalmente, y en su ausencia la grasa se deposita en región glútea. En los adultos, la grasa intraabdominal es predictora de diabetes, hipertensión, hiperlipidemia y enfermedad coronaria [26].

Así pues, se acepta que la relación entre obesidad infantil y obesidad del adulto y sus complicaciones depende de dos factores: períodos críticos en que ocurre, y severidad de la misma [15,22,27], por lo que en estos períodos deben intensificarse las medidas preventivas y terapéuticas [25].

Repercusiones

Es necesario el conocimiento de las alteraciones producidas por la obesidad y sus repercusiones para intentar su prevención y tratamiento, así como para explicarlas al pacientes y padres con el fin de concienciarles de la importancia del problema. Diferentes autores han revisado estos trastornos asociados a la obesidad [1,22,28-31], que se muestran en la tabla 1.

A largo plazo, las repercusiones potencialmente más graves son:

1. *Hipertensión:* su presencia empeora el pronóstico.
2. *Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono:* en adultos, la obesidad androide se asocia a resistencia periférica a la glucosa, hiperinsulinismo, diabetes y enfermedad cardiovascular, aunque se puede perder peso más fácilmente que en la obesidad ginecoide, la cual tiene menor incidencia de las complicaciones citadas. En pediatría existen pocos estudios a este respecto, entre los que cabe resaltar los de Egido et al [32,33] que en pacientes prepuberales demostraron que la obesidad era central, asociada a homeostasis anormal de glucosa-insulina, si bien en varones era de predominio superior o androide, mientras que en niñas fue de predominio inferior o ginecoide.
3. *Alteraciones del metabolismo de lipoproteínas y apoproteínas:* los efectos de la obesidad sobre las lipoproteínas son complejos, y no existe una relación directa entre el grado de obesidad y las concentraciones de colesterol. Por diferentes mecanismos fisiopatológicos, algunos no bien conocidos, puede haber aumento de colesterol-total, c-LDL, apoproteína B y triglicéridos, y descenso de c-HDL, pudiendo manifestarse aisladamente alguna de estas alteraciones o todas ellas [34]. Este diverso comportamiento de lipoproteínas y apoproteínas ha sido documentado en recientes estudios españoles [35-38].

Hay que resaltar que la expectativa de vida de los obesos es menor que la de los no obesos.

Clasificación y pauta diagnóstica

Más del 90% de las obesidades infantiles son primarias (exógenas o nutricionales) [29]. El resto son secundarias a diferentes patologías, analizadas en

TABLA 1
Repercusiones de la obesidad

Alteraciones psíquicas
Disminución de la autoestima
Alteraciones del crecimiento
Edad ósea y pubertad aceleradas
Alteraciones respiratorias
Hipoventilación primaria
Síndrome de Pickwick
Alteraciones dermatológicas
Estrías
Infecciones
Alteraciones ortopédicas
Pie plano, *genu valgum*
Epifisiólisis cabeza femoral
Enfermedad de Blount
Alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono
Alteraciones del metabolismo de los lípidos
Hipertensión
Alteraciones digestivas
Extreñimiento
Persistencia en el adulto
Aumento de la severidad de los anteriores
Litiasis biliar
Diabetes tipo II
Alteraciones de la coagulación
Alteraciones venosas
Disminución expectativa de la vida

TABLA 2
Características clínicas diferenciales de la obesidad

	Primaria	Secundaria
Historia familiar de obesidad	Positiva	Infrecuente
Altura	Altos para la edad	Bajos para la edad
Tensión arterial	Normal o tendencia a alta	Normal o alta
Edad ósea	Normal o acelerada	Normal o retrasada
Desarrollo intelectual	Normal	Normal o retrasado
Malformaciones externas	No	Pueden estar presentes

diversas revisiones [27,30,39,40]. Éstas son, en resumen, las siguientes:

1. *Enfermedades endocrinológicas:* síndrome de Cushing, hipotiroidismo, deficiencia de hormona de crecimiento, síndrome de Mauriac.
2. *Síndromes hipotalámicos:* síndrome de Frochlich.
3. *Síndromes malformativos:* Prader-Willi, Bardet-Biedl, Laurence-Moon, Cohen, etc.
4. *Cromosomopatías:* síndromes de Turner, Klinefelter, etc.
5. *Medicamentos:* corticoides, antidepresivos, etc.

En la tabla 2 se resumen las características clínicas de la obesidad primaria y secundaria.

La secuencia diagnóstica de la obesidad debe incluir:

1. Historia familiar de obesidad.
2. Ingesta dietética diaria, picoteo, uso de alimentos como tranquilizantes, existencia o no de sensación de saciedad tras las comidas.
3. Estilo de vida, horas de ver televisión.
4. Desarrollo intelectual.
5. Antropometría: debe incluir además de peso y talla (y cálculo del peso relativo e IMC), la medida de pliegues tricipital y subescapular.
6. Exploración física: debe incluir tensión arterial y búsqueda de rasgos dismórficos y malformaciones.
7. Exámenes complementarios: en la obesidad primaria sólo es necesario realizar los análisis que aporten información sobre sus posibles complicaciones: colesterol total y fracciones, triglicéridos, apoproteínas, glucemia, ácido úrico, orina (glucosuria). Si se sospecha obesidad secundaria deben hacerse otras exploraciones: cortisol sérico y urinario para descartar síndrome de Cushing, cariotipo, hormonas tiroideas, radiografía (edad ósea y serie displásica) y valoración neurológica.

En la figura 4, adaptada de Weil [29], se muestra una pauta diagnóstica, que habrá que ser individualizada a cada paciente.

Prevención

Dado que la obesidad es una enfermedad muy resistente al tratamiento hay que practicar una serie de medidas preventivas, fundamentalmente en los niños de riesgo (hijos de padres obesos, dislipidémicos, diabéticos) y en los períodos críticos para el desarrollo de la obesidad. Entre las recomendaciones preventivas están: a) educación a la población general sobre los peligros de la obesidad; b) promoción de la lactancia materna y evitar la sobrealimentación; c) promoción del ejercicio físico; d) educación a niños escolares y adolescentes, así como a padres y educadores, sobre las características de una dieta equilibrada; e) evitar los errores alimentarios más frecuentes como el picoteo; f) control periódico del peso y la talla para detectar precozmente el desarrollo de la obesidad.

Tratamiento

El tratamiento de la obesidad se basa en la dieta, ejercicio físico y psicoterapia. Por ello es importante, sobre todo en las formas graves, que dicho tratamiento se efectúe con la coordinación de un equipo formado por el pediatra nutricionista, dietista y psicólogo.

Dieta

Los pacientes con obesidad moderada (peso relativo 120%-170%, espesor pliegues cutáneos en percentil > 90) deben recibir una dieta equilibrada con una reducción aproximada del 30% de su ingesta calórica habitual [1,10,40,41]. La dieta debe proporcionar todos los nutrientes necesarios para cubrir las necesidades para el crecimiento del tejido magro y que fuerce la utilización de los depósitos de grasa. Estas dietas deben introducir pocos cambios en los hábitos dietéticos para que sean fáciles de cumplir, y evitar los errores alimentarios más frecuentes (picoteo, ingestión de calorías huecas). La utilización de alimentos lácticos desnatados, recortar la grasa visible vehiculizada a carnes, el uso de pollo sin piel, pescado blanco y aumentar el consumo de fibra para aumentar la sensación de saciedad (pan y pastas integrales) suele ser suficiente para lograr la restricción calórica citada. Puede ser útil indicar que coman lo mismo que los demás miembros de la familia pero en plato de postre, con lo que se consigue la reducción de la ingesta y se evitan los problemas psicológicos derivados de dietas estrictas. Estas dietas deben ser explicadas por el dietista, adaptándolas a las costumbres familiares y gustos personales del paciente. Si los padres lo solicitan o fracasan las medidas anteriores se les entregan dietas elaboradas según los hábitos dietéticos españoles y basados fundamentalmente en las tablas de composición españolas [42]. Según la

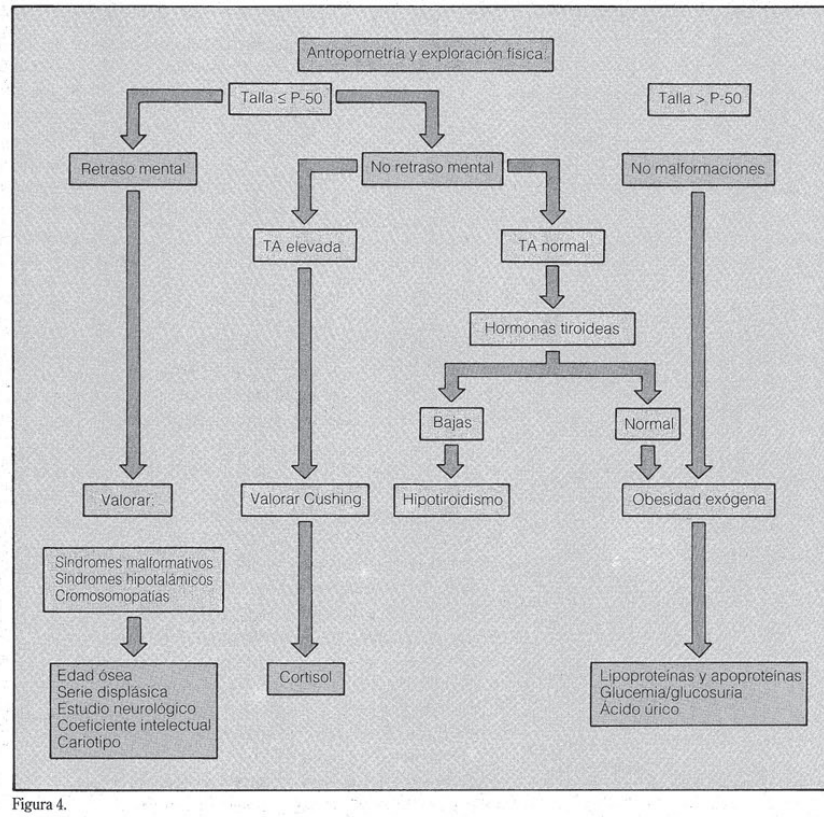


Figura 4.

Fig. 4. Pauta diagnóstica de obesidad.

edad del paciente y el grado de obesidad se les dan dietas entre 1.200 y 1.500 calorías/día, de acuerdo con las recomendaciones de diferentes autores [43-45].

En pacientes con obesidad extrema (peso relativo > 170%, pliegues cutáneos en percentil > 97) y/o que padezcan complicaciones asociadas a su obesidad, está indicada una dieta más restrictiva, que sólo debe iniciarse en adolescentes. Dados los posibles efectos adversos, dicha dieta debe efectuarse en un centro hospitalario y tras comprobarse un funcionamiento hepático, renal y cardíaco normal. Las características generales de estas dietas estrictas, llamadas de ayuno modificado con suplemento proteico, han sido expuestas en diferentes publicaciones [1,10,40,46], que en esencia son: aporte calórico para el 120% del peso ideal para la talla, aporte proteico de 1,5-2,5 g/kg y suplementos de potasio, calcio y vitaminas. Tras las primeras 48 horas se entra en cetosis, que produce anorexia y, por tanto, se tolera mejor la restricción calórica. Este régimen no debe prolongarse más de diez semanas [46], tras las cuales, o tras haber conseguido el 120% del peso ideal para la talla, se pasa a una dieta de 1.200 calorías, que continúa siendo hipocalórica para adolescentes (aportan el 48% para varones y el 55% para mujeres de la ingesta calórica total recomendada por la RDA).

Un problema añadido a los riesgos de la dieta de ayuno modificado es que las características de los hospitales en nuestro medio no son idóneas para un ingreso prolongado sin padecer patología aguda, por lo que los pacientes se aburren, pierden escolaridad y suelen pedir precozmente el alta.

Psicoterapia

Debe realizarse individualmente a cada paciente una terapia de modificación conductual (autorregistros, contratos conductuales, técnicas de reforzamiento positivo y control de estímulos) y de mejora de la autoestima. Asimismo, debe realizarse sesiones conjuntamente con los padres (información de los peligros de la obesidad, técnicas para evitar sobrealimentación, necesidad de que toda la familia coma lo mismo y haga deporte, etc.) [22,23,45,46]. Probablemente la eficacia de estas medidas está en relación con el número y la intensidad de las sesiones.

Ejercicio físico

La efectividad del ejercicio es limitada puesto que para conseguir alto gasto calórico se precisa ejercicio intenso, y éste no puede mantenerse prolon-

gadamente [1,40]. Sin embargo, dentro del programa de cambio de estilo de vida, el ejercicio físico es fundamental, el cual debe ser realizado un mínimo de 3-5 veces por semana [46]. Es importante que el paciente elija un ejercicio que le guste y que pueda realizar regularmente, compaginándolo con la actividad escolar, y no con el que *a priori* pueda conseguir un mayor gasto energético, puesto que si no le gusta lo abandonará. Debe andar y subir escaleras habitualmente puesto que de todas las actividades físicas, sin hacer deporte, es la que conlleva mayor gasto energético.

Otras medidas

En adultos se han demostrado eficaces fármacos noradrenérgicos (mazindol) o serotinérgicos (fenfluramina, fluoxetina) [47]. Sin embargo, estos fármacos, y otros (hormona tiroidea, anfetaminas, etc.) no están indicados en la edad pediátrica ya que el cociente riesgos/potenciales beneficios es muy alto [10,14,15,41] por lo que ni se citan en los programas de tratamiento de la obesidad [1,13,46].

Aunque suelen citarse otras medidas más drásticas como el *by-pass* intestinal, utilizado en adultos con obesidad mórbida [1,13], la experiencia en pediatría es prácticamente nula.

A pesar de que ha sido publicado que el tratamiento de la obesidad infantil puede producir mejoría que persiste en el adulto [48], con gran frecuencia dicho tratamiento es descorazonador. Recientemente han sido publicados trabajos españoles en los que se muestra un gran número de abandonos o no seguimiento correcto del tratamiento, a pesar de que hay niños que individualmente mejoran [49-51]. Por ello se recomienda seleccionar a los pacientes a los que los programas de adelgazamiento van a ser más eficaces y/o necesarios: obesos que ellos o sus padres muestran interés genuino de perder peso, obesos hijos de padres obesos, obesos con otras enfermedades en las que la obesidad es un hándicap, obesidad grave o con complicaciones (hipertensión, dislipemias), obesos con historia familiar de complicaciones (infarto de miocardio), obesos con alteraciones psicológicas [13].

BIBLIOGRAFÍA

1. Dietz WH. Childhood and adolescent obesity. En Walker WA, Watkins JB, eds. Nutrition in Pediatrics. Boston: Little Brown Co, 1985; 769-780.

2. Bueno M. Obesidad nutricional infantil. An Esp Pediatr 1982; 17 (supl. II):148-159.

3. Dalmau J. Nutrición pediátrica: patología actual y recomendaciones a realizar. An Esp Pediatr 1991; 35:1-5.

4. Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Obesity. En: Pediatric Nutrition Handbook. Illinois: Elk Grove Village, 1993; 263-273.

5. Himes JH, Dietz WH. Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee. Am J Clin Nutr 1994; 59:307-316.

6. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics 1992; 89:525-584.

7. Task Force on Blood Pressure Control in Children. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. Pediatrics 1987; 79:1-25.

8. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht^2) and triceps skinfold thickness. Am J Clin Nutr 1991; 53:839-846.

9. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigaciones sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación F. Orbegozo. Madrid: Garsi Editorial, 1988.

10. Hernández M. Prevención y tratamiento de la obesidad. En: Hernández M, ed. Alimentación infantil (2.ª ed). Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 1993; 189-202.

11. García LA, Sarria A, Fleta J, Morellon MP, Bueno M. Determinación de la grasa corporal mediante densitometría y antropometría en niños de siete a diez años. An Esp Pediatr 1990; 32:109-113.

12. García LA, Sarria A, Morellon MP, Bueno M. Determinación de la grasa corporal por densitometría y su cuantificación por antropometría en adolescentes. Rev Esp Pediatr 1990; 46:155-160.

13. Taitz LS. Obesity. En: McLaren DS, Burman D, Belton NR, Williams AF, eds. Texbook of Paediatric Nutrition: Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991; 485-509.

14. Dietz WH. Childhood obesity. En: Suskind RM, Lewinter-Suskind L, eds. Texbook of Pediatric Nutrition (2nd ed). New York: Raven Press, 1993; 279-284.

15. Weil WB. Current controversies in childhood obesity. J Pediatr 1977; 91:175-187.

16. Garn SM, Clark DC, Ad Hoc Committee to Review the TenState Nutrition Survey. Gends in fatness and the origins of obesity. Pediatrics 1976; 57:443-456.

17. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, Nadeau A, Lupien PJ, Thériault G, et al. Te response to long-term overfeeding in indentical twins. N Engl J Med 1990; 322:1.477-1.482.

18. Stunkard AJ, Sorensen TIA, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulsinger F. An adoption study of human obesity. N Engl J Med 1986; 314:193-198.

19. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. N Engl J Med 1990; 322:1.483-1.487.

20. Sveger T. Does overnutrition or obesity during firts year affect weight at age four? Acta Paediatr Scand 1978; 67:465-467.

21. Agras WS, Kraemer MC, Berkowitz RI, Korner AF, Hammer LD. Does a vigorous felding style influence early development of adiposity? J Pediatr 1987; 110:799-804.

22. Epstein LH, Wing RR, Valoski A. Obesidad infantil. Clin Pediatr NA 1985; 2:383-401.

23. Flodmark CE, Ohlsson T, Ryden O, Sveger T. Prevention of progression to severe obesity in a group of obese schoolchildren treated with family therapy. Pediatrics 1993; 91:880-884.

24. Dietz WH, Gortmaker SL. TV or not TV: fats is the question. Pediatrics 1993; 91:499-501.

25. Dietz WH. Critical periods in childhood for the development of obesity. Am J Clin Nutr 1994; 59:955-959.

26. Bjorntorp P. Portal adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. Arteriosclerosis 1990; 10:493-496.

27. Dietz WH. Childhood obesity: Susceptibility, cause, and management. J Pediatr 1983; 676-686.

28. Committee on Nutrition AAP. Nutritional aspects of obesity in infancy and childhood. Pediatrics 1981; 68:880-883.

29. Weil WB. Obesity in children. Pediatr Rev 1981; 3:180-189.
30. Fleta J, Sarria A, Aznar A, García P, Bueno M. Estudios antropométricos en relación con la obesidad en población infantil de la ciudad de Zaragoza. Premios Nestle Nutrición Infantil. Soc. Aragonesa de Pediatría, 1983; 165-277.
31. Dalmau J, Montero C. Aspectos prácticos de la obesidad pediátrica (I). Act Ped Esp 1991; 49:387-390.
32. Legido A, Sarria A, Bueno M, Garagorri J, Fleta I, Abós D, Pérez J. Relationship of body fat distribution to metabolic complications in obese prepubertal girls. Clin Pediatr 1987; 26:310-315.
33. Legido A, Sarria A, Bueno M, Garagorri J, Fleta J, Ramos F, et al. Relationship of body far distribution to metabolic complications in obese prepubertal boys: Gender related differences. Acta Paediatr Scand 1989; 78:440-446.
34. Grundy SM. Factores dietéticos que afectan el metabolismo de las lipoproteínas. En: Grundy SM, ed. Atlas de las alteraciones de los lípidos. MSD Merck, 1990 (vol. 3):15-19.
35. Montero C, Dalmau J. Lipoproteínas y apolipoproteínas (A-I y B) como factores predictivos de riesgo aterogénico en niños obesos. Rev Esp Pediatr 1991; 47:113-120.
36. Hernández MR, Herreros M, Herrera C, Tajada P, Carbonell JM, Sánchez-Bayle M. Obesidad y lípidos en niños y adolescentes. Rev Esp Pediatr 1993; 49:229-234.
37. Sarria A. Alteraciones del metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos en la obesidad nutricional infantil. Act Nutr 1993; 14:5-10.
38. Montero C, Dalmau J, Breto M, Abella A, Martínez C, Brines J. Importancia clínico-epidemiológica de los niveles séricos de la lipoproteína (a) como marcador de riesgo aterogénico en niños obesos y dislipémicos. Efecto del tratamiento dietético. Premio de Nutrición Infantil Soc. Valenciana Pediatría, 1993; 75-93.
39. Pombo M, Cabo P, Pina R, Marques J, Tojo R. La obesidad en el niño. Revisión de algunos aspectos. An Esp Pediatr 1989; 31:307-316.
40. Dalmau J, Montero C. Aspectos prácticos de la obesidad pediátrica (y II). Act Ped Esp 1991; 49:451-455.
41. James WPT. Treatment of obesity: The constraints on succes. Clin Endocrinol Metabolism 1984; 13:635-659.
42. Hernández MT, Carreras MM, González P, Dalmau J. Manual de Dietética Infantil. Valencia: Nutricia (ed), 1990.
43. Taitz LS. Techniques for treating obese children. Radical treatment for profond obesity. En: Taitz LS, eds. The obese child. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1983; 199-235.
44. Poskitt EME. Management of obesity. Arch Dis Child 1987; 62:305-310.
45. Wadden TA, Stunkard AJ, Rich L, Rubin CJ, Sweidel G, McKinney S. Obesity in black adolescent girls; A controlled clinical trial of treatment by diet, behavior modification and parenteral support. Pediatrics 1990; 85:345-352.
46. Figueroa-Colon R, Kristian von ALmen T, Suskind RM. Treatment of childhood obesity. En: Suskind RM, Lewinter-Suskind L, eds. Texbook of Pediatric Nutrition (2th ed). New York: Raven Press, 1993; 285-293.
47. Bray GA. Drug treatment of obesity. Am J Clin Nutr 1992; 55:538S-544S.
48. Epstein LH, Valosky A, Wing RR, McCurley J. Ten-year follow-up of behavioral, family based treatment for obese children. JAMA 1990; 264:2.519-2.523.
49. Moya M, Juste M, Planelles A. Tratamiento de la obesidad y sobrepeso en el niño y en el adolescente. Act Nutr 1993; 14:19-24.
50. Temboury MC, Sacristán A, San Frutos MA, Rodríguez F, Llorente R. Resultados preliminares de un protocolo de obesidad infantil en atención primaria. An Esp Pediatr 1993; 38:413-416.
51. Nieto A, Gurrea MD, Villanueva S, Font de Mora F, Muñoz R, Dalmau J. Estudio epidemiológico de la obesidad exógena. Bol Soc Valenciana Pediatría 1994; 14:111.

7.3.4. OBESIDAD PEDIÁTRICA: UN PROBLEMA EMERGENTE (EDITORIAL).

- Pediatrika 2003; 23: 357-358.

Pediátrika 2003; 23 (9): 357-358

Editorial

La obesidad es una enfermedad crónica cuya incidencia y prevalencia está aumentando no sólo en los países ricos sino también en los países en vías de desarrollo y en los de transición económica (1). Este aumento está siendo considerado como una nueva pandemia que ocurre tanto en adultos como en población pediátrica, observándose además un aumento de la morbilidad asociada en todos los grupos de edad (2, 3). Es por ello que con mucha frecuencia se editan libros y monografías dedicados exclusivamente al estudio de la obesidad, y se celebran congresos y reuniones científicas cuyo único tema es la obesidad, lo cual ha conllevado un enorme progreso en el conocimiento de esta enfermedad, tanto en la descripción de los genes involucrados en su desarrollo como en algunos de sus mecanismos fisiopatológicos (gasto energético, hormonas implicadas, etc). Sin embargo, a pesar de estos progresos los avances en las medidas de prevención y tratamiento siguen siendo muy limitados, sobre todo en población infanto-juvenil. El pediatra, tanto el de Atención Primaria como el de Centros Terciarios, es consciente del problema médico asistencial que representa la obesidad, y aunque dispone de abundante información sobre los aspectos antes citados, se ve limitado en sus posibilidades de actuación clínica (4). Por ello es necesario disponer de datos obtenidos en nuestro entorno sobre los siguientes aspectos:

1. Identificación de factores de riesgo para la población general y para la población altamente susceptible de desarrollar obesidad.
2. Definición de obesidad: ¿Cuáles son los parámetros antropométricos más fiables y accesibles de adiposidad? ¿Qué curvas para la tipificación ponderal son las más adecuadas en el momento actual?
3. Prevalencia de la obesidad.
4. Medidas efectivas para la prevención.
5. Modalidades terapéuticas con eficacia demostrada en sus diferentes facetas (dieta, tratamiento conductual, ejercicio, ¿fármacos?)

Sin la respuesta a estas cuestiones se continuará repitiendo tópicos, la mayoría de veces sin suficiente base científica, que impiden un correcto abordaje del problema.

Es imprescindible conocer los factores de riesgo de desarrollar la enfermedad. Si bien está bien documentado la existencia de factores genéticos implicados en la obesidad, el enorme incremento de ésta en las últimas décadas pone en evidencia la gran importancia de los factores ambientales, principalmente el sedentarismo y los cambios en los hábitos dietéticos. Otros factores exógenos necesitan documentarse más claramente; como ejemplo está la prevención de la obesidad en los niños que reciben lactancia materna, ya que hay varios factores socio-culturales confundidores no bien estudiados (la obesidad es más común en clases económicas medio-bajas, y no se ha estudiado por qué esas madres eligieron lactancia artificial; así mismo no se ha estudiado los posibles mecanismos hormonales que pudieran estar implicados en la lactancia materna o con fórmula) (5). Estas consideraciones son válidas para otros posibles factores exógenos que los estudios epidemiológicos involucran con el desarrollo de la obesidad.

Un segundo grupo de cuestiones abordan las definiciones de sobrepeso y obesidad, así como las curvas de peso y talla que deberían utilizarse en nuestra población. Si bien pudiera considerarse que esto es un problema teórico, en la práctica clínica muestra que no es así. Es sumamente importante decidir qué parámetros antropométricos es necesario utilizar en Atención Primaria y a partir de qué puntos de corte para saber a qué niños hay que intensificar las medidas preventivas o terapéuticas. Y lo más importante: qué indicadores antropométricos se correlacionan con las alteraciones bioquímicas más frecuentemente halladas en la obesidad: disminución del C-HDL, aumento de triglicéridos, del activador del inhibidor del plasminógeno tisular (PAI 1) e hiperinsulinismo (que constituye el síndrome plurimetabólico o síndrome X (6).También es cada vez más frecuente hallar hipertransaminasemia asociada o no a esteatosis hepática (7), aumento del ácido úrico, aumento de C-LDL, etc. Si se pudiera correlacionar parámetros antropométricos con las alteraciones bioquímicas citadas se podría identificar qué pacientes obesos tienen mayor riesgo de morbilidad asociada, cuya expresión clínica puede ocurrir tardíamente, en el adulto. Posiblemente estos pacientes de riesgo cardiovascular o hepático son los que deben ser controlados en centros especializados, en los que se puede utilizar técnicas diagnósticas sofisticadas y existe mayor posibilidad de equipos multidisciplinarios (nutricionista, dietista, psicólogo, etc) que aborden un tratamiento integral.

Pediátrika 2003; 23 (9):357-358

J. Dalmau Serra

En la prevención de la obesidad está implicado no sólo el estamento médico sino también los medios de comunicación y la escuela. Por ello es importante saber su prevalencia, ya que la sociedad sólo será consciente del problema cuando sepa su alcance real. Sólo partiendo de éstos datos puede valorarse la magnitud del problema en sus aspectos médicos, psicológicos, sociales (problemas de integración escolar, en juegos, etc), económicos, etc y por tanto todos los estamentos implicados involucrarse al máximo en su prevención.

Nuestra máxima preocupación la constituye el tratamiento (8-11). Aún son muy frecuentes los comentarios efectuados por los propios pediatras sobre los desalentadores resultados obtenidos en el tratamiento de la obesidad .Es cierto que en todos los estudios hay un gran número de abandonos, y que muchos de los pacientes en los que se había obtenido mejoría en los parámetros antropométricos y bioquímicos sufren recaídas. Pero estos datos sólo sirven para poner de manifiesto la dificultad que conlleva el tratamiento, lo cual ocurre en muchas otras enfermedades pediátricas. Por ejemplo, actualmente ya nadie duda de la efectividad del tratamiento de ciertas enfermedades oncológicas o metabólicas, lo cual no era así hace unos años. Así pues, no debe sugerirse que el tratamiento de la obesidad sea de dudosa eficacia, sino enfatizar ciertos aspectos importantes: necesidad de estudios utilizando los mismos criterios diagnósticos y con diferente modalidad de tratamientos; necesidad de formación de los profesionales implicados desde Asistencia Primaria a Especializada, y con equipos multidisciplinarios: ensayos de nuevas posibilidades terapéuticas, que van desde diferentes tipos de apoyo psicológico y de normas conductuales, instauración de ejercicios eficaces aceptados por el paciente, tipo y control de dietas, hasta el tratamiento con fármacos, los cuales actualmente no están permitidos en Pediatría pero que a nuestro modo de ver en un futuro no lejano deberán instaurarse (y financiados por el Sistema Nacional de Salud): sólo así se podrá encontrar métodos terapéuticos eficaces, tal como se ha puesto de manifiesto recientemente al revisarse diversos estudios de tratamiento realizados en Europa (12).

En resumen, dada la magnitud del problema que constituye la obesidad y el gran número de profesionales involucrados en su prevención y tratamiento, estamos en el inicio de una nueva subespecialidad pediátrica: la "*obesitología*".

En el presente número monográfico se revisa cada uno de los aspectos mencionados realizado por diferentes grupos de trabajo con experiencia en estos temas, con el objetivo de facilitar y actualizar su conocimiento a todos los pediatras. Es por ello un acierto del Consejo Editorial de PEDIATRIKA y en especial de su Directora, Dra. Polanco, el haber promovido su publicación.

Bibliografía

1. *Koletzko B, Girardet JP, Klish W, Tabacco O. Obesity in children and adolescents worldwide: current views and future directions. Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35: S.205-12.*
2. *Anonimous: Childhood obesity: an emerging public-health problem. Lancet 2001; 357:1989.*
3. *Kimm SYS, Obarzanek E. Childhood obesity: a new pandemic of the new millennium. Pediatrics 2002; 110:1003-7.*
4. *Vitoria I, Dalmau J, Cabo T, et al. Obesidad en Atención Primaria: Actitud y valoración mediante encuesta. X Congreso Sociedad Española Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Madrid Junio 2003. An Pediatr 2003; 59:310.*
5. *Gillman MW. Breast-feeding and obesity. J Pediatr 2002; 141:749-50.*
6. *Poskitt EME. "At risk" waistlines. Acta Paediatr 2002; 91: 1283-5.*
7. *Sokol RJ. The chronic disease of childhood obesity: The sleeping giant has awakened. J Pediatr 2000; 136: 711-3.*
8. *Dalmau J. Fisiopatología y tratamiento de la obesidad en niños y adolescentes. An Esp Pediatr 1996; supl 76: 29-33.*
9. *Ferrer B, Fenollosa B, Ortega S, González P, Dalmau J. Tratamiento multidisciplinario de la obesidad pediátrica. Resultados en 213 pacientes. An Esp Pediatr 1997; 46: 8-12.*
10. *Dalmau J, Ferrer B. Controversias sobre el tratamiento de la obesidad. An Esp Pediatr 1998; 48: 327-8.*
11. *Estellés A, Dalmau J, Falcó C, et al. Plasma PAI-1 levels in obese children. Effect of weight loss and influence of PAI-1 promoter 4G/5G genotype. Thromb Haemost 2001; 86: 647-52.*
12. *Zwiaur KFM. Prevention and treatment of overweight and obesity in children and adolescents. Eur J Pediatr 2000; 159 suppl 1: S.56-S.68.*

J. Dalmau Serra
Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil La Fe. Valencia