

Hipercolesterolemia en la infancia y la adolescencia

A. García-Rada, F. Balboa de Paz
Servicio de Pediatría. Hospital Clínico «San Carlos». Madrid

Resumen

La enfermedad cardiovascular continúa siendo la primera causa de morbilidad en los países industrializados en la edad adulta, pero de los datos disponibles podemos afirmar que las alteraciones iniciales, poco evidentes pero con gran significado futuro, se inician en la mayoría de las personas durante la infancia.

El objeto de este trabajo es una puesta al día de esta epidemia, contemplando inicialmente el metabolismo complejo del colesterol, la evaluación del riesgo futuro y las medidas que deben adoptarse, tanto desde un punto de vista preventivo como de enfoque de esta situación, así como de los tratamientos farmacológicos de que disponemos, sus indicaciones y sus riesgos, que no deben ser minusvalorados.

Las medidas preventivas que se pueden aconsejar en la población pediátrica sin factores de riesgo no son fáciles de tomar y, hasta que no se disponga de un marcador biológico, el problema continuará sin resolverse. Distinto es el problema cuando se conocen los factores de riesgo por la historia familiar, en cuyo caso, además de medidas dietéticas y ejercicio regular, puede ser aconsejable el uso de estatinas, pero sin olvidar sus riesgos potenciales y la experiencia escasa que existe todavía al respecto.

Palabras clave

Apolipoproteínas, 3-hidroxi-3-metilglutaryl coenzima A (HMG-CoA), LDL, HDL

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV), responsable de 17 millones de fallecimientos al año¹, continúa siendo la primera causa de muerte y discapacidad en los países industrializados, y la cardiopatía isquémica es el motivo fundamental de dicha mortalidad²⁻⁴. A pesar de que la mortalidad por ECV ha descendido en España desde los años setenta y de que su incidencia es más baja que en otros países occidentales⁵, según el informe de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) del año 2003, la ECV constituye la primera causa de mortalidad (el 36% de todas las defunciones) e ingreso hospitalario (más de 5 millones de hospitalizaciones al año), y es responsable del 15% de los costes sanitarios totales y del 14% de la productividad perdida por mortalidad prematura⁶. Además, su impacto sobre la salud, medido

Abstract

Title: Hypercholesterolemia during childhood and adolescence

Cardiovascular disease continues to be the leading cause of morbidity and mortality among adults in the industrialized countries, but the available information indicates that the initial changes, which are barely evident but are of great significance for the future, begin to take place in the majority of individuals during childhood.

The objective of this work is to provide an update on this epidemic, first taking into account the complexity of cholesterol metabolism, the evaluation of future risk and the measures to be taken, both from a preventive point of view, and as an approach to this situation and to the pharmacological treatments available to us, as well as the indications and risks, which should not be underestimated.

The preventive measures that can be recommended in the pediatric population with no risk factors are not easy to take, and until we discover a biological marker, the problem will remain unsolved. The problem changes when the family history reveals the existence of risk factors. In this case, in addition to dietary measures and regular exercise, the use of statins or other drugs might be advisable, without overlooking the potential risks and the still limited experience available.

Keywords

Apolipoproteins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA), LDL cholesterol, HDL cholesterol

por el número de enfermos y el uso de servicios sanitarios, aumentará en los próximos años debido a la aparición de nuevos instrumentos diagnósticos y terapéuticos, la mayor supervivencia de estos pacientes y el envejecimiento de nuestra población^{5,6}.

El mecanismo responsable básico de la ECV es la arteriosclerosis, un trastorno de carácter inflamatorio⁷ que lesiona y obstruye fundamentalmente las arterias de mediano y gran calibre, lo que conduce a la enfermedad arterial periférica, la cardiopatía coronaria o el accidente cerebrovascular. Estas enfermedades afectan a la población de forma diferente según su edad, sexo, raza y hábitos de vida, lo que sugiere tanto un componente hereditario como ambiental en su etiopatogenia⁴.

Se han constatado importantes diferencias geográficas en la mortalidad cardiovascular en España, y los valores más altos

se detectan en los territorios insulares, el sur y levante. Asumiendo que una parte importante de ellas se debe a factores exógenos modificables, estas diferencias geográficas sugieren un importante potencial de prevención de la ECV en España, que incluso puede alcanzar el 50%⁶. Por tanto, el conocimiento de la naturaleza y la distribución de estas enfermedades es esencial para su prevención, ya que se ha demostrado de forma inequívoca que el control de determinados factores reduce el riesgo de ECV^{5,8}.

En los adultos, se han descrito en la literatura científica de las últimas décadas⁹⁻¹¹ múltiples factores de riesgo cardiovascular (FRCV), sus interacciones y efectos sinérgicos, su influencia en la patogenia de la aterosclerosis y su morbimortalidad. No obstante, también en pacientes jóvenes, las evidencias obtenidas de los estudios anatomopatológicos Bogalusa Heart Study¹² o el multicéntrico Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)¹³ documentan claramente una fuerte relación entre la aterosclerosis y los FRCV. De hecho, cada vez está más claro que muchos de estos factores comienzan a tener su importancia en la primera infancia e incluso ya en la gestación, durante la cual podría iniciarse el proceso de aterogénesis en probable relación con los niveles de colesterolemia maternos^{14,15}. El World Heart and Stroke Forum¹ clasifica los FRCV en mayores o causales, predisponentes y condicionales (tabla 1).

Además de éstos, continuamente se sigue investigando la influencia que otros factores puedan tener sobre el proceso arteriosclerótico¹⁶⁻¹⁸, aunque la implicación de alguno de ellos, como la restricción del crecimiento intrauterino, ha ofrecido resultados contradictorios en ulteriores estudios¹⁹⁻²², por lo que sería deseable la realización de nuevos trabajos para corroborar los resultados obtenidos acerca de estos nuevos factores que se van describiendo en la bibliografía.

Importancia de la hipercolesterolemia como factor de riesgo cardiovascular

Clasificación y composición de las lipoproteínas

Las lipoproteínas son complejos esféricos, grandes, que transportan lípidos (principalmente triglicéridos, ésteres de colesterol y vitaminas liposolubles) a través de los fluidos corporales a los tejidos y desde ellos. Las lipoproteínas desempeñan un papel esencial en la absorción del colesterol de la dieta, los ácidos grasos de cadena larga y las vitaminas liposolubles, en el transporte de triglicéridos (TG), colesterol y vitaminas liposolubles desde el hígado a los tejidos periféricos, y en el transporte del colesterol desde los tejidos periféricos al hígado. Las lipoproteínas contienen un núcleo de lípidos hidrofóbicos (TG y ésteres de colesterol) y proteínas que interactúan con los fluidos corporales.

Las lipoproteínas plasmáticas se clasifican, según su densidad relativa, en quilomicrones (QM), lipoproteínas de muy baja

TABLA 1

Principales factores de riesgo cardiovascular

Factores de riesgo mayores

Tabaco
Presión arterial elevada
Colesterol sérico total y colesterol LDL elevados
Colesterol HDL bajo
Hiperglucemia
Edad avanzada

Factores de riesgo predisponentes

Sobrepeso/obesidad
Inactividad física
Estrés socioeconómico y psicosocial
Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura
Factores genéticos y raciales

Factores de riesgo condicionales

Factores lipídicos (triglicéridos séricos elevados, lipoproteína A sérica elevada, apoproteínas, pequeñas partículas LDL)
Resistencia a la insulina
Homocisteína sérica elevada
Marcadores protrombóticos (p. ej., fibrinógeno)
Marcadores de la inflamación (proteína C reactiva)

Modificada de las recomendaciones del World Heart and Stroke Forum¹. HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

densidad (VLDL), de densidad intermedia (IDL), de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL). La densidad de la lipoproteína está determinada por la cantidad de lípido y proteína por partícula. El colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) es la más pequeña y densa lipoproteína, mientras que los QM y el colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL) son las partículas más grandes y las lipoproteínas menos densas. La mayor parte de los TG se transportan mediante QM o VLDL y la mayoría del colesterol es transportado como ésteres de colesterol en LDL y HDL (figura 1).

Las apoproteínas (Apo) requieren lipoproteínas para su ensamblaje y su estructura. También sirven para activar enzimas importantes en el metabolismo lipoproteico y mediar en la unión de las lipoproteínas a los receptores de la superficie celular. La ApoA-I, que se sintetiza en el hígado y el intestino, se halla virtualmente en todas las partículas HDL. La Apo-II es la segunda apolipoproteína más abundante en el cHDL y se encuentra en aproximadamente dos tercios de todas las partículas HDL. La ApoB es la mayor proteína estructural de QM, VLDL, IDL y LDL; hoy se conocen dos ApoB, la ApoB-48 (QM) y la ApoB-100 (VLDL, IDL o LDL), presentes en cada partícula lipoproteica. El hígado produce la ApoB-100 y el intestino la ApoB-48. La ApoE está presente en copias múltiples en los QM, las VLDL y las IDL, y desempeña un papel crítico en el metabolismo y la aclaración de las partículas ricas en triglicéridos. Tres lipoproteínas de la

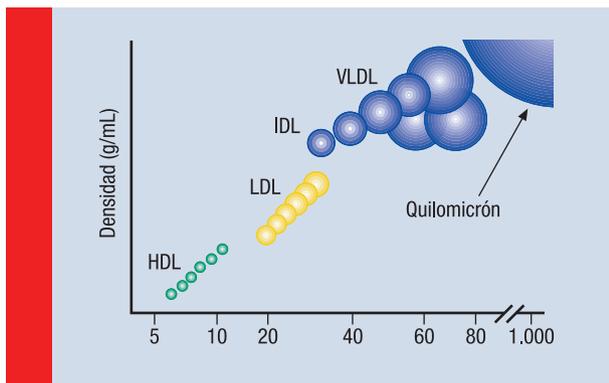


Figura 1. Las lipoproteínas se clasifican por su densidad y tamaño. HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

serie C (ApoC I, II y III) también participan en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Existen otras Apo cuyas funciones se conocen sólo parcialmente (tabla 2).

Transporte y metabolismo del colesterol

En el cuerpo humano el colesterol está en permanente circulación entre el hígado, donde se secreta y se almacena, y el resto de los tejidos del organismo. Tres cuartas partes del colesterol del organismo se sintetizan endógenamente, sobre todo en el hígado y el intestino delgado. La concentración plasmática de colesterol se ve influida por la grasa y el colesterol de la dieta y por la capacidad del individuo de metabolizarlo, de forma que una ingestión elevada de colesterol con los alimentos conduce a una disminución neta de la producción endógena hepática, aunque no altera sustancialmente la producción intestinal. Por tanto, los lípidos plasmáticos pueden tener un origen endógeno, producto del metabolismo, o exógeno, procedente del tracto digestivo (figura 2).

La grasa dietética absorbida por el intestino se empaqueta en forma de grandes macromoléculas solubles, los QM, que

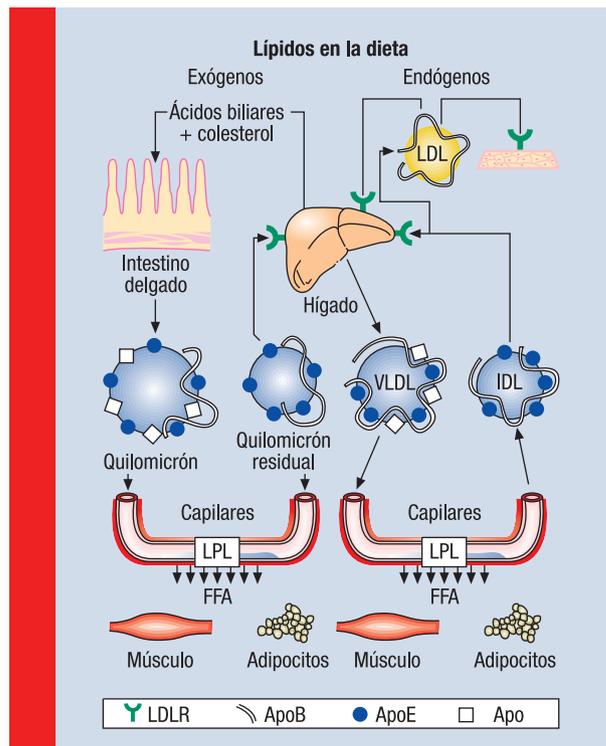


Figura 2. Vía exógena y endógena del metabolismo de las lipoproteínas. La vía exógena transporta los lípidos de la dieta a la periferia y al hígado. La vía endógena del metabolismo lipoproteico hace referencia a la secreción hepática y el metabolismo de VLDL, IDL y LDL. FFA: ácidos grasos libres; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LDLR: receptor de lipoproteínas de baja densidad; LPL: lipoproteinlipasa; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad. (Modificada de Harrison, Principles of Internal Medicine, 16.ª ed., 2005)

entran en la circulación a través del sistema linfático. Estas moléculas están formadas fundamentalmente por ésteres de colesterol y TG combinados con ApoA y ApoB-48, fundamentalmente. En el torrente circulatorio los QM van siendo hidroliza-

TABLA 2

Apolipoproteínas principales

Apolipoproteína	Fuente primaria	Asociación	Función
ApoA-I	Intestino, hígado	HDL, quilomicrones	Proteína estructural para HDL; activa la LCAT
Apo-II	Hígado	HDL, quilomicrones	Proteína estructural para HDL
ApoB-48	Intestino	Quilomicrones	Proteína estructural para quilomicrones
ApoB-100	Hígado	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	Proteína estructural para VLDL, LDL, IDL, Lp(a); ligando para unión al receptor LDL
ApoC-II	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Cofactor para LPL
ApoC-III	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Inhibe la unión de lipoproteínas a receptores
ApoE	Hígado	Quilomicrones nacientes, IDL, HDL	Ligando para unión al receptor LDL

HDL: lipoproteína de alta densidad; IDL: lipoproteína de densidad intermedia; LCAT: aciltransferasa de lecitincolesterol; LDL: lipoproteína de baja densidad; Lp(a): lipoproteína A; LPL: lipoproteinlipasa; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

dos mediante la lipoproteinlipasa del endotelio capilar, mientras sus TG son descargados en el tejido adiposo para almacenarse como reserva y en las células musculares para aportar energía. Finalmente, los remanentes de los QM que tras descargar sus TG ya sólo contienen ésteres de colesterol y han ido adquiriendo ApoE procedente de las HDL, son captados por los receptores de ApoE de los hepatocitos para ser degradados en sus lisosomas. A este respecto, cabe mencionar que determinados polimorfismos de la ApoE se asocian a un perfil lipídico antiaterogénico, también en la población infantil²³. Por último, la parte del colesterol que las células no utilizan se excreta a través de la bilis en forma de ácidos biliares o de colesterol libre, el cual puede ser reabsorbido por el intestino, reiniciándose así el ciclo.

La 3-hidroximetil-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa es una enzima limitante en la vía de síntesis endógena de colesterol, cuyo bloqueo aporta una oportunidad importante a la que dirigir la terapéutica farmacológica hipolipemiente. El colesterol de síntesis endógena y los TG, insolubles ambos en el plasma, son empaquetados en el hígado en forma de partículas solubles de gran tamaño, las VLDL, que consisten en un núcleo rico en ésteres de colesterol y TG rodeado por una membrana de fosfolípidos y Apo. Las VLDL son transportadas en la sangre hacia los capilares de los tejidos muscular y adiposo donde, al igual que los QM, descargan parte de sus TG al ser también metabolizadas por la enzima lipoproteinlipasa. De esta forma, a medida que descargan lípidos y proteínas en su trayecto, las grandes moléculas van aumentando su densidad y se transforman en IDL, LDL o HDL. Las LDL, de menor tamaño, están compuestas únicamente de un núcleo cargado de ésteres de colesterol rodeado por una cubierta de fosfolípidos y ApoB-100, y transportan la mayor parte del colesterol en la sangre, casi las tres cuartas partes, constituyendo la partícula aterogénica primaria. Su función es llevar colesterol a los tejidos periféricos, y pueden ser captadas por cualquier célula del organismo mediante la unión de la ApoB-100 a receptores específicos de la membrana celular, cuya expresión está regulada genéticamente por la misma célula y depende de la cantidad de colesterol intracelular. La mayoría de dichos receptores se encuentra en la superficie de los hepatocitos, con lo que las partículas de cLDL circulantes pueden ser recaptadas por el hígado, aclarándose de esta forma de la circulación. Por otra parte, las LDL, particularmente las LDL oxidadas, pueden ser captadas por los macrófagos en la pared arterial, contribuyendo a la formación y la progresión de la lesión aterosclerótica y a la disfunción endotelial mediante la estimulación de la formación de células espumosas y el desarrollo de las estrías grasas, primigenia lesión en el proceso de aterogénesis²⁴⁻²⁶. Por ello, se ha postulado que un aumento de la capacidad antioxidante podría tener un efecto inhibitorio en el desarrollo de la aterosclerosis y la disfunción endotelial²⁷.

Las partículas de cHDL son pequeñas y ricas en colesterol, y participan en el transporte inverso del colesterol desde los tejidos periféricos (incluidos los depósitos en las paredes arteriales) hacia el hígado. Además, las HDL reducen la oxidabilidad

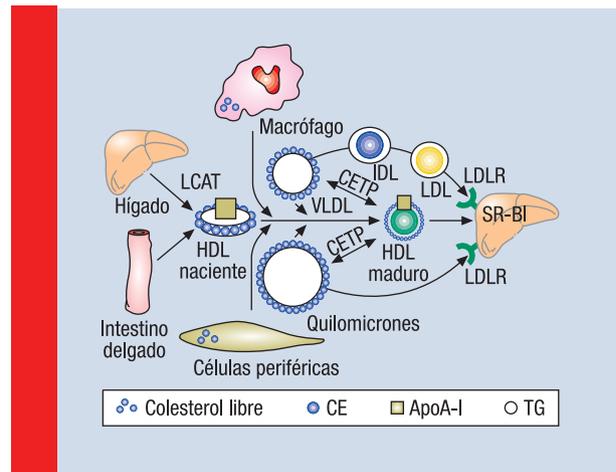


Figura 3. Transporte inverso del colesterol y metabolismo del cHDL. Esta vía transporta el exceso de colesterol desde la periferia al hígado para excretarlo por la bilis. El hígado y el intestino producen cHDL naciente. El colesterol libre es captado desde los macrófagos y otras células periféricas, y esterificado por la LCAT, formando cHDL maduro. El cHDL puede ser tomado por la vía del SR-BI (receptor limpiador de clase BI o receptor de superficie celular que media la transferencia selectiva de lípidos a las células). Alternativamente, el éster de colesterol (CE) puede ser transferido por CETP (proteínas de transferencia del éster de colesterol) desde HDL a VLDL y quilomicrones, que entonces pueden ser captados por el hígado. (Modificada de Harrison, *Principles of Internal Medicine*, 16.ª ed., 2005)

de las LDL gracias a la capacidad antioxidante de algunos de sus componentes, disminuyen la adhesividad celular al endotelio, facilitan la producción de prostaciclina (vasodilatadores e inhibidores de la agregación plaquetaria), interfieren en la fibrinólisis, y disminuyen los mediadores celulares y humorales de la inflamación arterial²⁸. Por todo ello, se consideran como un factor antiaterogénico fundamental. No obstante, la evidencia reciente sugiere que la capacidad de estimular el transporte de lípidos por parte de las HDL y, por tanto, su papel antiaterogénico parecen depender exclusivamente de su contenido en ApoA-I, por lo que, más importante que el nivel sérico de HDL, sería el contenido de esta Apo en su composición^{29,30} (figura 3).

Etiología de la hipercolesterolemia

En los últimos años se ha observado una estrecha relación entre la hipercolesterolemia (HC) y los factores genéticos, los factores nutricionales, los hábitos alimentarios y el estilo de vida. Consideramos como causas primarias de HC las que no son secundarias a factores dietéticos, ambientales o enfermedades subyacentes, que se deben a defectos genéticos en el metabolismo lipídico^{31,32}. En conjunto, las HC primarias pueden afectar a un 5% de la población, y pueden encontrarse hasta en un 40% de los supervivientes de un infarto de miocardio³¹. La hipercolesterolemia familiar (HF), trastorno consistente en una alteración hereditaria del receptor del cLDL, cursa con niveles de colesterolemia de 200-300 mg/dL y con un riesgo elevado

TABLA 3

Causas habituales de hipercolesterolemia secundaria**Exógenas**

Medicamentos: corticoides, isotretinoína, tiazidas, anticonvulsivos, betabloqueadores, esteroides anabolizantes, inhibidores de la proteasa y algunos anticonceptivos orales

Alcohol

Obesidad

Endocrinas y metabólicas

Hipotiroidismo

Diabetes mellitus

Lipodistrofia

Hipercalcemia idiopática

Gestación

Enfermedades por acumulación

Glucogenosis

Esfingolipidosis

Enfermedades hepáticas

Atresia biliar

Cirrosis biliar

Colestasis

Disfunción hepatocelular

Enfermedades renales crónicas

Síndrome nefrótico

Insuficiencia renal crónica

Otras

Anorexia nerviosa

Progeria

Colagenosis

Síndrome de Klinefelter

Modificada de Durrington³².

de padecer ECV de forma precoz. Su forma más común se hereda de forma autosómica dominante y aparece en aproximadamente una de cada 500 personas. Además de las primarias, también se han descrito formas de HC secundarias debidas a enfermedades subyacentes o a la toma de diversos agentes³¹ (tabla 3).

Por otra parte, se ha observado que la agregación de FRCV, entre ellos las alteraciones lipídicas, en niños y adolescentes se asocia con un índice de masa corporal elevado y con otros hábitos de vida no saludables, como el sedentarismo y unos bajos niveles de actividad física^{33,34}. De hecho, la influencia sobre el perfil lipídico infantil de los factores ambientales, como los alimentarios y nutricionales, ha quedado sobradamente demostrada en numerosos estudios realizados en niños de diferentes comunidades de todo el mundo³⁵⁻³⁷, y se ha observado que una dieta rica en grasas, especialmente grasas saturadas,

incrementa los niveles de cLDL y colesterol total (CT), disminuye los de cHDL y empeora el perfil de las Apo, además de favorecer el desarrollo de otros FRCV, como el sobrepeso y la obesidad³⁸. La dieta española, en niños y adultos, se ajusta todavía, en general, al patrón de dieta mediterránea; sin embargo, hay una ingestión excesiva de grasas saturadas (procedentes principalmente de la carne y los derivados lácteos) y un consumo deficiente de hidratos de carbono (presentes sobre todo en los cereales)⁶. Cada vez cobra más importancia la aparición en la dieta infantil de otros productos grasos que también favorecen un perfil lipídico aterogénico, presentes en su mayoría en los alimentos manipulados industrialmente (pastelería industrial, margarinas y aperitivos, sobre todo), como son los productos de peroxidación lipídica del colesterol y otros lípidos, y los ácidos grasos *trans* (AGT)³⁹. En un reciente estudio transversal realizado en niños de entre 6 y 7 años de edad en cuatro ciudades españolas, los investigadores observaron que su dieta era moderadamente hipercalórica, con un excesivo consumo de lípidos, particularmente grasas saturadas, proteínas, azúcares y colesterol, que el consumo de productos industriales era importante y que la prevalencia de sobrepeso y obesidad era elevada (del 28,9-34,5 y el 8,5-15,7%, respectivamente)⁴⁰.

Con respecto a la alimentación en el lactante, se ha observado que la lactancia materna, comparada con las fórmulas artificiales, podría presentar beneficios a largo plazo sobre la salud cardiovascular, dado que, aunque incrementa los niveles de CT y cLDL durante la infancia, los disminuye durante la vida adulta⁴¹, reduciendo también la concentración de proteína C reactiva y mejorando el cociente HDL/LDL y el perfil de Apo⁴². Además, se ha sugerido que la lactancia materna podría disminuir el sobrepeso infantil, al menos en varones, y aumentar el nivel de cHDL en niñas⁴³. Se han observado beneficios, aunque discretos, valorados en función de una disminución en los episodios cardiovasculares⁴⁴. No obstante, un reciente estudio de cohortes realizado en el Reino Unido pone en duda estos datos, encontrando incluso una posible relación entre la alimentación al pecho y la ECV, si bien señala posibles defectos en la recogida de información y recomienda la realización de posteriores estudios a largo plazo para evaluar el grado de certeza de estos resultados⁴⁵.

Sustrato epidemiológico

Los primeros conocimientos de que disponemos sobre las alteraciones del patrón lipídico como FRCV nacen del estudio de Framingham, iniciado en 1948 en esta localidad de Massachusetts (Estados Unidos)^{46,47}. Desde entonces, múltiples evidencias han demostrado que la HC es uno de los principales factores de riesgo modificables para la ECV y que su efecto aterogénico comienza en las etapas más tempranas de la vida⁴⁸. En adultos se ha observado la existencia de una relación continua y gradual, sin umbral para su comienzo, entre la hipercolesterolemia y la mortalidad total y por cardiopatía isquémica⁴⁹. Según la SEA, aproximadamente la mitad de la población española presenta valores de colesterol en sangre elevados (más de 200 mg/dL), aunque la mayor parte de estas personas desconocen su situa-

ción⁶. Se ha observado que, en adultos, la reducción de la colesterolemia produce una disminución de la incidencia y la mortalidad por cardiopatía isquémica y ECV, en general, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria^{31,50}. Por otra parte, diversos estudios han demostrado que es frecuente la asociación entre la HC y otros FRCV también en la edad pediátrica^{12,51,52} y que la asociación entre FRCV en adultos refuerza su influencia sobre la morbimortalidad⁵³. Del mismo modo, en niños y jóvenes se ha observado que, a medida que aumenta el número de FRCV, lo hace la gravedad de la arteriosclerosis coronaria y aórtica asintomática^{12,54}. No obstante, aunque algunos estudios, como el Muscatine Study⁵⁵ o el Bogalusa Heart Study⁵⁶, han probado que los FRCV están presentes en la juventud y persisten en la edad adulta, ningún estudio ha demostrado todavía una relación entre los niveles de colesterol en la infancia y la adolescencia y la morbimortalidad en la vida adulta, y no parece probable que ninguno lo vaya a hacer en un futuro cercano⁵⁷. Por consiguiente, la HC en niños y adolescentes se ha definido a base de datos poblacionales más que en función de su relación con la enfermedad⁵⁷.

En una extensa revisión internacional de estudios de 26 países⁵⁸, se observó un pico del CT en los niños a los 2-3 años de edad, un descenso entre los 3 y los 7 años, otro incremento entre los 7 y los 9 años, y después un descenso y un aplanamiento hasta la edad de 16 años para los niños, y un aplanamiento con ligero ascenso para las niñas hasta los 16 años. Después de los 16 años se observó una tendencia ascendente para ambos sexos. Los valores de cHDL no difirieron sustancialmente entre niños y niñas. Al comparar los datos de dicho estudio con los del multicéntrico RICARDIN⁵⁹, en el que se estudió la distribución de los FRCV en la población española escolarizada de 6-18 años de edad, se observó que los valores medios de CT difieren entre las provincias (probablemente debido a diferencias de hábitos dietéticos) y, en general, son inferiores a los de la población mundial, aunque siguen un patrón curvilíneo muy similar⁶⁰.

Acercamiento diagnosticoterapéutico a la hipercolesterolemia infantil

Dado el grado de evidencia con el que el cLDL ha demostrado ser el determinante más común en la progresión de arteriosclerosis, existe consenso entre las diferentes organizaciones sanitarias para centrar las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas de la HC, tanto en adultos como en niños, en la normalización de los niveles de cLDL. Sin embargo, a pesar de que una gran cantidad de evidencias sugieren que unas bajas concentraciones de cHDL (<35 mg/dL, según el National Cholesterol Education Program⁶¹) constituyen un potente factor pronóstico independiente del riesgo aumentado para la ECV⁶², aún no se ha demostrado de forma concluyente que un incremento en el cHDL, como resultado de modificaciones en la dieta y el estilo de vida, tenga como consecuencia la reducción del riesgo cardiovascular. Por ello, la American Heart Association (AHA)⁶³ aún no lo ha convertido en un objetivo de la tera-

TABLA 4

Clasificación de los niveles de colesterol en niños y adolescentes*

	Colesterol total (mg/dL)	cLDL (mg/dL)
Elevado (>p95)	≥200	≥130
Límite (p75-95)	170-199	110-129
Aceptable (<p75)	<170	<110

*Según el criterio del National Cholesterol Education Program⁶⁴ a partir de los datos del Lipid Research Clinics⁶⁶.

pia dietética, aunque algunos autores lo consideran un objetivo terapéutico por sí mismo⁶².

Se ha sugerido que las intervenciones en etapas tempranas de la vida sobre pacientes con HC podrían favorecer la adquisición precoz de hábitos cardiosaludables y retrasar el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas⁶⁴. No obstante, se desconoce exactamente la edad a partir de la cual debe realizarse el cribado, y el tratamiento en su caso, de la HC y el tipo de pacientes que deben someterse a ellos. A pesar de la controversia al respecto, las recomendaciones internacionalmente más aceptadas son las establecidas en 1991 por un grupo de expertos del National Cholesterol Education Program (NCEP)⁶⁵ a partir de datos de percentiles de niños y adolescentes estadounidenses obtenidos del Lipid Research Clinics (LRC)⁶⁶. El NCEP clasifica los niveles de colesterol en niños y adolescentes en las categorías expuestas en la tabla 4. No obstante, algunos autores⁶⁷ no están de acuerdo con esta clasificación, dado que, como hemos visto, los niveles de los lípidos séricos varían durante toda la infancia y la adolescencia.

Partiendo de estos datos, el NCEP⁶⁵ y el Comité de Nutrición de la American Academy of Pediatrics (AAP)⁶⁸ recomiendan dos acercamientos complementarios entre sí como estrategias para conseguir la disminución de los niveles de colesterol en niños y adolescentes: uno poblacional y otro individualizado.

Acercamiento poblacional

El acercamiento poblacional trata de disminuir la media de CT en todos los niños y adolescentes a través de medidas dirigidas a toda la población que favorezcan cambios hacia patrones de alimentación más saludables, como también recomienda el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC)⁶⁹. Su ventaja radica en que incluso unas discretas disminuciones de la media de los niveles de CT y cLDL, si se mantuvieran hasta la vida adulta, podrían disminuir sustancialmente la incidencia de ECV en el adulto⁶⁸. El Comité de Nutrición de la AAP no recomienda las restricciones de grasa o colesterol en niños menores de 2 años, dado que en esta etapa el desarrollo y el rápido crecimiento requieren grandes cantidades de energía⁶⁷. A partir de los 2 años de edad, el NCEP⁶⁵, la AAP⁶⁸ y la AHA⁷⁰ recomiendan que la dieta se vaya modificando gradualmente de forma que a los 5 años una media del 20-30% de las calorías procedan de las grasas, ≤10% de ácidos grasos saturados y ≤10% de polinsaturados, y el con-

sumo medio de colesterol sea inferior a 300 mg al día (dieta tipo 1 de la AHA). Aunque el porcentaje preciso de grasa diario necesario para un óptimo desarrollo que a su vez optimice la reducción del cLDL en niños se desconoce, la eficacia y la seguridad de estas recomendaciones se ha demostrado en diferentes estudios^{71,72}, de los cuales el más relevante hasta la fecha ha sido el multicéntrico DISC⁷³, con un prolongado periodo de seguimiento. En un reciente estudio longitudinal español en pacientes hipercolesterolémicos de 2-13 años de edad, Sánchez Bayle y Soriano Guillén⁷⁴ no encontraron cambios significativos en la talla o el peso tras restricciones en el consumo de grasa acordes a este tipo de recomendaciones durante 7 años de seguimiento, si bien sí fueron significativas las reducciones en los niveles de CT y cLDL.

El CEIPC⁶⁹, adaptando las recomendaciones de las sociedades científicas europeas⁷⁵ a nuestro entorno, considera que la dieta mediterránea, que se caracteriza por la abundancia de productos frescos de origen vegetal (frutas, verduras, cereales, patatas, frutos secos, etc.), la escasez de productos ricos en azúcares refinados y carnes rojas, la presencia del aceite de oliva como la principal fuente de grasa y el consumo de queso, yogur, pollo y pescado en cantidades moderadas, constituye un patrón de alimentación saludable. Asimismo, es recomendable restringir la ingestión de productos ricos en AGT, como los manipulados industrialmente³⁹. En todos los niños y adolescentes sanos la dieta recomendable es similar a la del adulto³¹. Una dieta adecuada que contenga todos los nutrientes esenciales en las cantidades adecuadas se asegura mediante la selección de una amplia variedad de alimentos de todos estos grupos, teniendo en cuenta que el aporte calórico deberá ser el adecuado para permitir un correcto desarrollo y mantener el peso corporal deseable^{65,68,70}. Sería recomendable que, al tiempo que se están llevando a cabo las medidas dietéticas, el pediatra promoviese el establecimiento de otros hábitos de vida cardiosaludables, como una actividad física regular acorde a la edad del niño. Se ha demostrado que unos incrementos en dicha actividad durante la infancia mejoran el perfil lipídico, la presión arterial sistólica y el grado de obesidad en la adolescencia⁷⁶.

Acercamiento individualizado

El acercamiento individualizado se basa en la identificación, mediante el cribado selectivo de la colesterolemia, de los niños mayores de 2 años y los adolescentes que tengan más probabilidades de convertirse en adultos con niveles elevados de colesterol y, por tanto, tengan mayor riesgo de desarrollar ECV⁶⁵. De esta forma, el grupo de expertos del NCEP recomienda el cribado de los niños y adolescentes cuyos padres o abuelos hayan sido diagnosticados, a la edad de 55 años o antes, de aterosclerosis coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular o muerte cardíaca súbita. También el de aquellos que tengan algún progenitor con colesterolemia de ≥ 240 mg/dL, y el de los que presenten una historia familiar desconocida o no disponible, especialmente aquellos con FRCV añadidos, como tabaquismo, presión arterial elevada, utilización de esteroides,

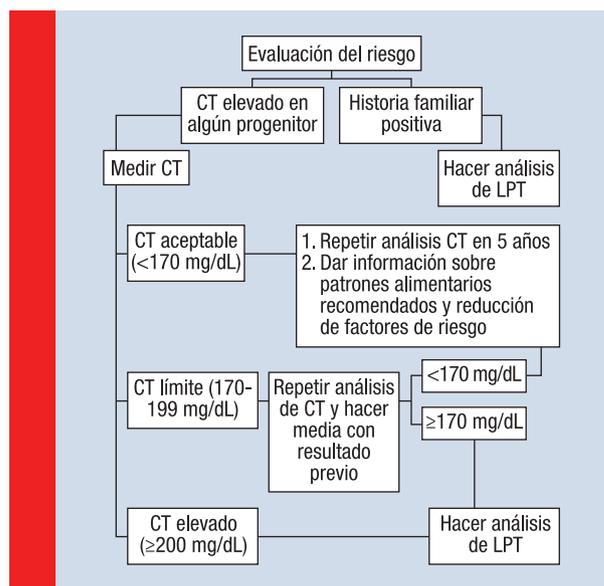


Figura 4. Evaluación del riesgo (según el NCEP⁶⁴).
CT: colesterol total; LPT: lipoproteínas

dieta rica en grasas o colesterol, y obesidad. El pediatra debe animar a la medición de la colesterolemia a todos los progenitores que desconozcan sus cifras de colesterol sanguíneo⁶⁸. Los pasos siguientes en el diagnóstico y el tratamiento de estos niños se exponen en los algoritmos de las figuras 4 y 5.

Si los objetivos de colesterol sérico no se consiguen mediante el cuidadoso seguimiento de la dieta tipo 1, la recomendada en el acercamiento global, durante al menos 3 meses, el NCEP recomienda prescribir una dieta tipo 2, en la que no más del 7% de las calorías totales procedan de ácidos grasos saturados y el consumo medio diario de colesterol sea inferior a 200 mg⁶⁵. Los especialistas en nutrición deben diseñar las estrategias e intervenciones necesarias para la implementación de este tipo de dietas en la infancia y asistir al niño y la familia para llevar a la práctica diaria estas recomendaciones dietéticas⁷⁷.

El NCEP⁶⁵ no recomienda el cribado universal de los niveles de colesterol en niños y adolescentes porque se ha observado que un gran número de personas con niveles elevados de colesterol en sangre durante su infancia no presenta en la edad adulta cifras suficientemente elevadas como para iniciar una intervención terapéutica. No obstante, algunos autores avalan el cribado universal, dado que hasta el 50% de los niños con HC no presenta los antecedentes familiares citados⁷⁸, mientras que otros incluso ponen en duda que la historia familiar sea útil para determinar el riesgo pediátrico de padecer HC⁷⁹. Además, tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados se está produciendo una epidemia de obesidad en la infancia^{80,81}, por lo que cabe pensar que ese porcentaje pueda ser cada vez mayor. Incluso se han observado niveles elevados de colesterol sanguíneo en padres de niños en quienes se detectó HC tras un cribado universal, por lo que éste podría beneficiar en algunos casos a ambas

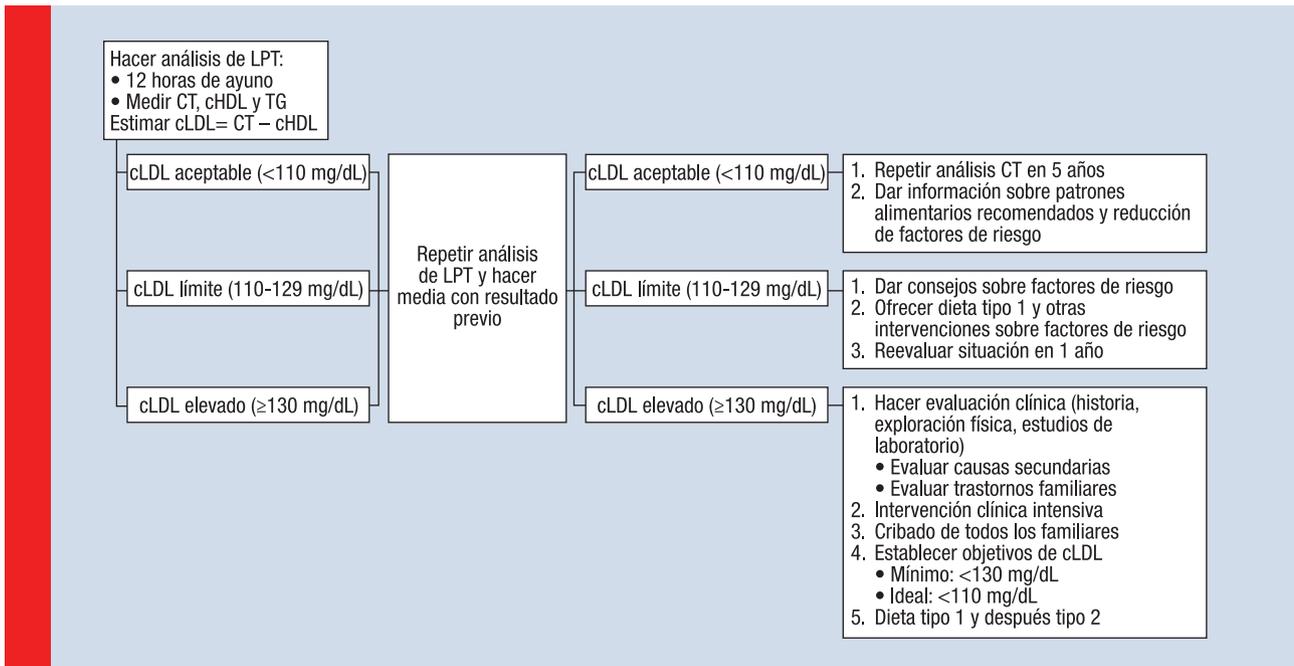


Figura 5. Clasificación, formación y seguimiento basado en el cLDL (según el NCEP⁶⁴). CT: colesterol total; LPT: lipoproteínas; TG: triglicéridos

generaciones⁸². Además, dado que los pacientes pediátricos tienen una mayor probabilidad de recibir asistencia sanitaria de forma regular que los adultos jóvenes, el cribado a una edad temprana podría identificar de forma más precoz a las personas con HC⁸³. De todos modos, los beneficios del cribado universal aún no se han demostrado. Por último, cabe destacar que otros autores⁸⁴ defienden que el cribado del colesterol se debería retrasar hasta, por lo menos, los 25 años en los varones y los 35-40 años en las mujeres, siguiendo las recomendaciones del American College of Physicians (ACP)⁸⁵. Esta recomendación se basa fundamentalmente en el hecho de que las intervenciones terapéuticas farmacológicas no han demostrado aún efectividad ni seguridad a largo plazo, por lo que desconocemos si el tratamiento iniciado en la edad infantil aporta alguna ventaja respecto al iniciado más adelante, teniendo en cuenta, además, los gastos sanitarios y los riesgos que acarrearía un tratamiento mantenido a largo plazo.

Tratamiento con suplementos dietéticos hipolipemiantes y hierbas medicinales

En la literatura científica podemos hallar información acerca de algunos suplementos dietéticos con efecto hipolipemiante, también en niños y adolescentes. Así, un nuevo tipo de margarinas ricas en fitosteroles ha demostrado una reducción significativa en el CT y el cLDL y un incremento del cociente HDL/ LDL, debido a una disminución en la absorción del colesterol, aunque su seguridad está aún siendo evaluada⁸⁶⁻⁸⁸. Por el con-

trario, la utilización de fibra dietética⁸⁹ o de extracto de ajo⁹⁰ no ha demostrado modificar de forma significativa los niveles de colesterol sanguíneos, si bien la primera sí ha probado una reducción significativa en la trigliceridemia. Por otra parte, una reciente revisión acerca del uso de hierbas medicinales como tratamiento de la HC concluye que muchos de estos productos poseen una potencial actividad hipolipemiante, aunque harían falta nuevos estudios para evaluarla⁹¹. Su efecto en la población infantil no se ha valorado todavía.

Tratamiento farmacológico

A pesar de que la dieta constituye la piedra angular del tratamiento de la HC, su eficacia global es escasa⁷³ y, para la mayoría de los niños con niveles de cLDL moderada o gravemente elevados, la dieta, como único instrumento terapéutico, no será capaz de disminuir dichos niveles hasta unos valores aceptables. No obstante, el tratamiento farmacológico de la HC en esta etapa de la vida aún sigue siendo controvertido⁹². Numerosos ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes utilizados a largo plazo han demostrado su seguridad y efectividad disminuyendo la tasa de episodios cardiovasculares y su mortalidad en adultos^{93,94}. Sin embargo, la eficacia y las complicaciones a largo plazo del tratamiento en niños no se han establecido aún. Por ello, el NCEP recomienda la utilización de medicación únicamente en pacientes con al menos 10 años de edad en los que ha fallado un tratamiento dietético intensivo mantenido entre 6 y 12 meses, persistiendo un cLDL >190 mg/dL o un cLDL >160 mg/dL, una historia familiar positiva de ECV prematura (≤55

TABLA 5

Tipos de fármacos para el tratamiento de la hiperlipemia

Tipo de trastorno	Fármacos de elección
HC	Estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) Resinas fijadoras de ácidos biliares Niacina o ácido nicotínico
HT	Fibratos (derivados del ácido fibríco) Niacina o ácido nicotínico
HC + HT	Estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) Fibratos (derivados del ácido fibríco) Niacina o ácido nicotínico

Modificada de McCrindle⁹². HC: hipercolesterolemia;
HT: hipertrigliceridemia.

años) o dos o más factores de riesgo añadidos⁶⁵. En estos casos también se recomienda valorar la derivación del paciente a un centro especializado. La elección del fármaco adecuado para tratar la hiperlipemia depende de si el paciente presenta HC, hipertrigliceridemia, o ambas (tabla 5).

Hasta el momento, las resinas fijadoras de ácidos biliares, que actúan bloqueando el circuito enterohepático de los ácidos biliares intestinales, han conformado el pilar básico de la terapéutica farmacológica hipolipemiente en la población pediátrica. Su dosificación varía entre 4 y 20 g/día. Colestiramina y colestipol se han utilizado extensamente por considerarse fármacos seguros, ya que no se absorben sistémicamente, y no han demostrado producir efectos negativos sobre el crecimiento y el desarrollo a corto plazo^{95,96}. No obstante, en diferentes estudios se ha observado una posible capacidad para incrementar los niveles de TG^{97,98} e interferir con la absorción de algunos medicamentos y de las vitaminas liposolubles, por lo que se ha sugerido la posibilidad de suplementar el tratamiento con vitamina D y folatos⁹⁵. Esto, unido a una escasa eficacia (un 7-12% de reducción del CT y un 10-20% de reducción del cLDL) y a un escaso cumplimiento debido a su limitada palatabilidad y sus efectos secundarios, sobre todo gastrointestinales, ha conllevado que últimamente las resinas hayan ido perdiendo preponderancia en favor de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)^{98,99}.

Las estatinas (lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina y atorvastatina) ejercen su acción mediante dos mecanismos: disminuir la síntesis de colesterol y la secreción de VLDL, y aumentar la actividad de los receptores para las LDL. En adultos, administradas en las dosis habituales, han demostrado un excelente perfil de seguridad y han conducido, utilizadas tanto en prevención primaria como en prevención secundaria de la ECV, a generar reducciones de un 20-60% en la mortalidad cardiovascular y de un 30% en la mortalidad por cualquier causa^{100,101}. En los pacientes pediátricos hay evidencias de una capacidad hipolipemiente superior a la de las resinas (un 13-29% de reducción del CT y un 17-37% de reducción de cLDL), un mejor cumplimiento, mínimos efectos secundarios y nulos efectos sobre el crecimiento y el desarrollo a corto plazo¹⁰²⁻¹⁰⁶. Sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha en

estos pacientes cuentan con un escaso número de sujetos y un corto periodo de seguimiento para evaluar su seguridad. Sus efectos adversos consisten en molestias gastrointestinales, rabdomiólisis y elevación de la alaninotransferasa (ALT), la aspartatotransferasa (AST) y la creatinincinasa (CK). Las interacciones con ciertos fármacos (ciclosporinas, gemfibrocilo y eritromicina) pueden incrementar el riesgo de rabdomiólisis. Por tanto, la enfermedad hepática contraindica la utilización de esta terapia. Igualmente, las estatinas están contraindicadas durante el embarazo, dado su potencial teratogénico. Hay algunas directrices para administrar un tratamiento con estatinas⁹². No se debe iniciar el tratamiento antes de los 10 años en varones y, preferiblemente, no antes de los 18 años en mujeres. Debe comenzarse, en general, tras valorar las preferencias del paciente y su familia, con una dosis baja (5-10 mg/día) administrada en una única toma, dado que unas dosis superiores producen disminuciones menos evidentes que las iniciales de los niveles de cLDL. A este respecto, cabe destacar que recientes trabajos, realizados en niños y en adultos, parecen avalar una mayor efectividad de dosis elevadas de estatinas, aunque el perfil de seguridad a largo plazo de esta dosificación está también pendiente de evaluación^{106,107}. Aún no está del todo claro cuál es la estatina de elección¹⁰⁸, aunque simvastatina y atorvastatina podrían ser las más efectivas, ya que ambas presentan buenos perfiles de seguridad a corto y medio plazo^{106,108}. Se deberá informar al paciente de las posibles interacciones con otros medicamentos y los posibles efectos secundarios, haciendo hincapié en la aparición de calambres musculares, y de lo concerniente al embarazo y la necesidad de anticoncepción si se considerara oportuna. Durante el seguimiento habrá que evaluar el cumplimiento terapéutico y se deberán realizar controles periódicos (inicialmente a las 6 semanas del comienzo del tratamiento y, posteriormente, cada 6 meses) de los niveles de lipoproteínas y de las enzimas mencionadas. Asimismo, deberá prestarse especial atención a la aparición de sintomatología muscular. Si aparecieran elevaciones enzimáticas o una sintomatología de este tipo, podrá suspenderse el tratamiento temporalmente y repetir la analítica a las 2 semanas. Si los valores retornaran a la normalidad, podrá tratarse de reiniciar la terapia manteniendo un seguimiento cercano. Por último, habrá que monitorizar cuidadosamente el crecimiento, la maduración sexual y el desarrollo en estos pacientes. Si se alcanzase el objetivo de cLDL, habría que continuar la terapia y realizar controles analíticos a las 12 semanas y a los 6 meses. Si no se lograra el objetivo de cLDL, se podría incrementar la dosis, generalmente de 10 en 10 mg, continuando los incrementos hasta alcanzar los niveles máximos recomendados, o hasta que haya evidencia de toxicidad.

Otras terapéuticas ejercen un papel más marginal en la HC infantil debido, entre otros factores, a su menor efectividad. Colletti et al.¹⁰⁹ encontraron una efectividad aceptable del ácido nicotínico (niacina), aunque con un alto índice de abandono terapéutico debido a una frecuencia muy elevada de efectos adversos, si bien éstos fueron reversibles. Por otro lado, los derivados del ácido fibríco (fibratos) son muy útiles para incre-

mentar los niveles de cHDL y disminuir los de TG, también en la población pediátrica¹¹⁰. No obstante, del mismo modo que las estatinas o el ácido nicotínico, no se recomienda su utilización sistemática en esta población, dado que su seguridad y beneficios a largo plazo todavía no se han establecido. Aun así, antes de que esto ocurra, es probable que nuevos agentes terapéuticos, como ezetimibe, un inhibidor de la absorción del colesterol con resultados prometedores, estén pronto disponibles y superen las ventajas de las estatinas^{111,112}.

Como hemos indicado previamente, en los últimos años el papel que el estrés oxidativo desempeña en la patogenia de la aterogénesis ha ido adquiriendo más importancia²⁴⁻²⁶. Algunos estudios han comprobado que la tasa de peroxidación lipídica en niños con HC está elevada respecto a la de niños con normocolesterolemia¹¹³ y, por otra parte, se ha observado que en algunos pacientes hipercolesterolémicos la actividad antioxidante del suero está disminuida¹¹⁴. Pero no todos los estudios apuntan en esta dirección¹¹⁵. Así, en un estudio polaco que valoró la utilidad de la actividad antioxidante sérica como marcador precoz de riesgo en 56 niños con historia familiar de HC y aterosclerosis prematura, respecto a la de 20 niños sin dicha historia familiar, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos¹¹⁶. Sin embargo, Simon et al.¹¹⁷ observaron que los factores antioxidantes eritrocitarios sí pueden considerarse marcadores precoces de aterosclerosis. Por otra parte, aunque los estudios en la bibliografía aún son escasos, especialmente en niños, algunos trabajos demuestran que los antioxidantes del tipo de las vitaminas C y E disminuyen en modelos animales la formación de radicales libres de oxígeno producidos gracias al estímulo de las LDL oxidadas¹¹⁸, o que la disfunción endotelial de pacientes con hiperlipidemias de origen genético mejora con la toma de dichas vitaminas¹¹⁹. No obstante, en un trabajo de Raal et al.¹²⁰ se comparó la efectividad de la vitamina E con la de las estatinas como tratamiento en un grupo de pacientes con HF, y se comprobó que la vitamina E no redujo significativamente los niveles de cLDL ni retrasó la progresión del proceso aterosclerótico, mientras que las dosis elevadas de estatinas sí lo hicieron. Todo ello sugiere, en definitiva, que la hipótesis de un desequilibrio entre la actividad oxidante frente a la antioxidante en pacientes pediátricos con HC y el papel que una terapéutica específica desempeñaría en esta población precisan evidencias más sólidas para consolidarse.

Medición del proceso aterosclerótico subclínico en la infancia y la adolescencia

Dado el largo periodo de latencia que separa la formación de las primeras estrías grasas de las manifestaciones clínicas de la ECV, la información disponible acerca de los factores de riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis en niños, adolescentes y adultos jóvenes se deriva fundamentalmente de estudios de autopsias^{12,13}. Asimismo, el efecto que la terapéutica hipolipemiente pueda tener sobre este grupo de población es difícil de evaluar, por lo que cobra importancia la utilización de

marcadores preclínicos de dicha patología objetivables, preferiblemente, mediante procedimientos reproducibles y no invasivos. Durante los últimos años se ha puesto de manifiesto que la aterogénesis y los FRCV condicionan las modificaciones funcionales y estructurales responsables del desarrollo y la progresión de la enfermedad aterosclerótica, como la alteración de la síntesis de las sustancias vasoactivas derivadas del endotelio¹²¹ o el engrosamiento de las capas media e íntima de la pared vascular de las arterias musculares de mediano y gran calibre y de las grandes arterias elásticas como la aorta, la carótida o las iliacas¹²². La medida de la vasodilatación mediada por flujo (VMF) en la arteria braquial mediante ultrasonografía de alta resolución puede utilizarse para evaluar de forma no invasiva el grado de disfunción endotelial y como medida de las fases tempranas del proceso de aterosclerosis, tanto en adultos como en niños^{123,124}. Se ha observado que la disfunción endotelial aparece en pacientes con FRCV (entre ellos la HC), por lo demás sanos, y que ésta constituye uno de los acontecimientos más precoces en el proceso de aterosclerosis, por lo que se ha propuesto como un factor pronóstico independiente de progresión de la enfermedad coronaria y de ECV¹²³. Se ha demostrado una disfunción endotelial en niños con HF respecto a los niños de grupos control, y se ha observado que dicha alteración de la función del endotelio es más pronunciada en niños con historia familiar de EVC prematura¹²⁵ y que mejora significativamente tras el tratamiento con estatinas¹²⁶. En los adultos, los niveles elevados de cLDL, entre otros factores, provocan un engrosamiento parietal íntimo-medial (EIM) carotídeo o femoral, hecho constatado también mediante ultrasonografía de alta resolución. Dicho engrosamiento constituye un factor pronóstico de ECV¹²² y disminuye con la utilización de estatinas¹²⁷. Al igual que en los adultos, se ha observado que el EIM está aumentado en niños y jóvenes con HC respecto a los niños de grupos control, y se correlaciona directamente, entre otros factores, con el CT y el cLDL, manteniendo una relación inversa con los niveles de cHDL^{128,129}. En el estudio Muscatine⁵⁵ (Iowa, Estados Unidos), en el que una cohorte de niños fue seguida desde 1971 hasta su edad adulta, se observó que un elevado EIM se asociaba con los FRCV en la edad adulta y con los de su infancia, así como con la carga global de FRCV. Por todo ello se ha sugerido que, en combinación con la historia familiar y los FRCV tradicionales, la evaluación ultrasonográfica de la VMF de la arteria braquial y del EIM carotídeo podrían utilizarse para la evaluación del riesgo coronario en pacientes pediátricos de alto riesgo¹³⁰. Por último, dado que una medición precisa del grado de extensión del proceso aterosclerótico en la juventud sería muy valiosa a la hora de establecer protocolos de prevención y tratamiento, especialmente en los pacientes de mayor riesgo, se ha propuesto el uso de una técnica no invasiva muy sensible para valorar la extensión y la localización de la aterosclerosis coronaria: la tomografía computarizada con rayo de electrones (TCRE). Aunque la calcificación de las arterias coronarias en niños y adolescentes ha probado su asociación con los FRCV¹³¹ y ha permitido la utilización de métodos de detección como la TCRE, aún se mantiene la controversia respecto al nivel de extensión de la calcificación que sería pronóstico de

ECV¹³². Además, según la AHA, la ausencia de depósitos cálcicos valorada mediante esta técnica no descarta la presencia de aterosclerosis, del mismo modo que las calcificaciones pueden estar presentes aunque no se observe una disminución significativa del calibre coronario en el estudio angiográfico¹³². No obstante, diferentes autores han demostrado que las lesiones calcificadas, coronarias y aórticas, son comunes en jóvenes con HF, y que estos depósitos se asocian con estenosis angiográficas¹³¹.

Conclusiones

De lleno ya en el siglo XXI y dados los avances producidos durante la última década en el conocimiento de la etiopatogenia y el diagnóstico precoz de la aterosclerosis, así como en el manejo de la HC y otros FRCV, parece necesario actualizar los criterios establecidos por el NCEP⁶⁵ para la población infantil a principios de los noventa, al igual que se ha hecho para los adultos. Aunque en niños y adolescentes no se ha establecido aún la capacidad de predicción de los FRCV para los episodios clínicos, puede que la identificación temprana, mediante una adecuada historia clínica y métodos no invasivos de diagnóstico, de pacientes con múltiples FRCV o aterosclerosis prematura en esta etapa de la vida permita seleccionar a los que presentan un mayor riesgo de ECV precoz un tiempo antes de que desarrollen episodios cardiovasculares^{55,60,133}. La prevención de dicha patología en la edad adulta depende en gran parte de un acercamiento global a los FRCV durante la infancia y la adolescencia. El establecimiento y la promoción tempranos de un estilo de vida saludable mediante intervenciones relacionadas con factores de riesgo modificables, como la prevención del tabaquismo, el control del peso, la identificación y el control de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, el estímulo al ejercicio físico y una dieta adecuada, pueden retrasar el desarrollo de la aterosclerosis¹³⁴.

Agradecimientos

Quisiéramos expresar nuestro agradecimiento a la Dra. San Antonio Arce, cuyas sugerencias han enriquecido este trabajo y cuyo apoyo inestimable nos han permitido su conclusión. ■■■

Bibliografía

1. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention. A scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. World Heart and Stroke Forum, World Heart Federation, Geneva, Switzerland. *Circulation*. 2004; 109: 3.112-3.121.
2. Braunwald E. Shattuck lecture: cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997; 337(19): 1.360-1.369.
3. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular disease in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J*. 1997; 18(12): 1.231-1.248.

4. Nabel EG. Genomic medicine: cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2003; 349: 60-72.
5. Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). *Clin Invest Arterioscler*. 2005; 17(1): 19-33.
6. Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA). Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2003. Disponible en: <http://www.searteriosclerosis.org/Aplicacion/recomendaciones/48.pdf>
7. Hansson GK. Mechanisms of disease: inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1.685-1.695.
8. Kannel WB. Clinical misconceptions dispelled by epidemiological research. *Circulation*. 1995; 92(11): 3.350-3.360.
9. The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to the incidence of major coronary events: final report of the Pooling Project. *J Chronic Dis*. 1978; 31: 201-306.
10. Kannel WB, Wolf PA, Garrison RJ. The Framingham Study: an epidemiological investigation of cardiovascular disease. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1987. NIH publication n.º 87: 2.703.
11. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999; 100: 1.281-1.292.
12. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1.650-1.656.
13. Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med*. 2002; 21(2): 213-237.
14. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: intimal accumulation of LDL and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1997; 100(11): 2.680-2.690.
15. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*. 1999; 354: 1.234-1.241.
16. Barrer DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995; 311: 171-174.
17. Güven A, Cinaz P, Bideci A. Is premature adrenarche a risk factor for atherogenesis? *Pediatr Int*. 2005; 47(1): 20-25.
18. Paoli-Valeri M, Guzmán M, Jiménez-López V, et al. Perfil lipídico aterogénico en niños con hipotiroidismo subclínico. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62(2): 128-134.
19. Owen CG, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA, Cook DG. Birth weight and blood cholesterol level: a study in adolescents and systematic review. *Pediatrics*. 2003; 111(5 Pt 1): 1.081-1.089.
20. Frontini MG, Srinivasan SR, Xu J, Berenson GS. Low birth weight and longitudinal trends of cardiovascular risk factor variables from childhood to adolescence: the Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatr*. 2004; 4(1): 22.
21. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, et al. Birth weight and subsequent cholesterol levels: exploration of the «fetal origins» hypothesis. *JAMA*. 2004; 292(22): 2.755-2.764.
22. Tanis BC, Kapiteijn K, Hage RM, et al. Dutch women with a low birth weight have an increased risk of myocardial infarction later in life: a case control study. *Reproductive Health*. 2005; 2: 1.

23. Isasi CR, Shea S, Deckelbaum RJ, et al. Apolipoprotein epsilon-2 allele is associated with an anti-atherogenic lipoprotein profile in children: the Columbia University BioMarkers Study. *Pediatrics*. 2000; 106(3): 568-575.
24. Napoli C, Lerman LO. Involvement of oxidation-sensitive mechanisms in the cardiovascular effects of hypercholesterolemia. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76(6): 619-631.
25. Palinski W. United they go: conjunct regulation of aortic antioxidant enzymes during atherogenesis. *Circ Res*. 2003; 93(3): 183-185.
26. Scott J. Pathophysiology and biochemistry of cardiovascular disease. *Curr Opin Genet Dev*. 2004; 14(3): 271-279.
27. Duvall WL. Endothelial dysfunction and antioxidants. *Mt Sinai J Med*. 2005; 72(2): 71-80.
28. Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis*. 1999; 144: 285-301.
29. Oram JF, Yokoyama S. Apolipoprotein mediated removal of cellular cholesterol and phospholipids. *J Lipid Res*. 1996; 37: 2.473-2.491.
30. Luc G, Bard JM, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Arveiler D. Values of HDL cholesterol, apolipoprotein A1, and lipoprotein A1, and lipoprotein A1/A11 in prediction of coronary heart disease. The PRIME Study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22(7): 1.155-1.160.
31. Plaza Pérez I, Villar Álvarez F, Mata López P, et al. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53: 815-837.
32. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet*. 2003; 362(9.385): 717-731.
33. Andersen LB, Wedderkopp N, Hansen HS, et al. Biological cardiovascular risk factors cluster in Danish children and adolescents: the European Youth Heart Study. *Prev Med*. 2003; 37(4): 363-367.
34. Ribeiro JC, Guerra S, Oliveira J, et al. Physical activity and biological risk factors clustering in pediatric population. *Prev Med*. 2004; 39(3): 596-601.
35. Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pyzik P, et al. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA*. 2003; 290(7): 912-920.
36. Cheng HH, Wen YY, Chen C. Serum fatty acid composition in primary school children is associated with serum cholesterol levels and dietary fat intake. *Eur J Clin Nutr*. 2003; 57(12): 1.613-1.620.
37. Scaglioni S, Veduci E, Agostoni C, et al. Dietary habits and plasma fatty acids levels in a population of Italian children: is there any relationship? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004; 71(2): 91-95.
38. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999; 103(6 Pt 1): 1.175-1.182.
39. Leal Orozco A. Ácidos grasos trans, cops y lops: evidencia actual de su influencia sobre la salud infantil. *Acta Pediatr Esp*. 2005; 63: 22-26.
40. Rodríguez-Artalejo F, Garces C, Gorgojo L, et al. Dietary patterns among children aged 6-7 years in four Spanish cities with widely differing cardiovascular mortality. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56(2): 141-148.
41. Owen CG, Whincup PH, Odoki K, et al. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics*. 2002; 110(3): 597-608.
42. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomised study. *Lancet*. 2004; 363(9.421): 1.571-1.578.
43. Thorsdottir I, Gunnarsdottir I, Palsson GI. Association of birth weight and breast-feeding with coronary heart disease risk factors at the age of 6 years. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2003; 13(5): 267-272.
44. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Breastfeeding during infancy and the risk of cardiovascular disease in adulthood. *Epidemiology*. 2004; 15(5): 550-556.
45. Martin RM, Ben-Shlomo Y, Gunnell D, et al. Breast feeding and cardiovascular disease risk factors, incidence, and mortality: the Caerphilly study. *J Epidemiol Community Health*. 2005; 59(2): 121-129.
46. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, Glennon WE, McNamara PM. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease: the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1964; 61: 888-899.
47. Kannel WB, Dawber TR, Thomas HE Jr, McNamara PM. Comparison of serum lipids in the prediction of coronary heart disease. Framingham Study indicates that cholesterol level and blood pressure are major factors in coronary heart disease; effect of obesity and cigarette smoking also noted. *R I Med J*. 1965; 48: 243-250.
48. Strong JP, Zieske AW, Malcom GT. Lipoproteins and atherosclerosis in children: an early marriage? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001; 11 (supl 5): 16-22.
49. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA*. 1982; 248(12): 1.465-1.477.
50. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomised clinical trials in heart disease (II). Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA*. 1988; 260: 2.259-2.263.
51. Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, et al. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114(2): 198-205.
52. Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among US adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care*. 2004; 27(10): 2.438-2.443.
53. Garber AJ. The metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2004; 88(4): 837-846.
54. Gidding SS, Bookstein LC, Chomka EV. Usefulness of electron beam tomography in adolescents and young adults with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998; 98(23): 2.580-2.583.
55. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. *Circulation*. 2001; 104(23): 2.815-2.819.
56. Chen W, Srinivasan SR, Li S, Xu J, Berenson GS. Metabolic syndrome variables at low levels in childhood are beneficially associated with adulthood cardiovascular risk: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care*. 2005; 28(1): 126-131.
57. Valente AM, Newburger JW, Lauer RM. Hyperlipidemia in children and adolescents. *Am Heart J*. 2001; 142(3): 433-439.
58. Brotons C, Ribera A, Perich RM, et al. Worldwide distribution of blood lipids and lipoproteins in childhood and adolescence: a review study. *Atherosclerosis*. 1998; 139(1): 1-9.
59. Brotons Cuixart C, Gabriel Sánchez R, Muñoz García J, et al. Patrón de la distribución de colesterol total y cHDL en niños y adolescentes españoles: estudio RICARDIN. *Med Clin (Barc)*. 2000; 115(17): 644-649.
60. Gómez de Frutos RM. Estudio del colesterol y factores de riesgo en niños [tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid, 1994.

61. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol (Adults Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2.486-2.497.
62. Importancia del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en la prevención del riesgo cardiovascular. Recomendaciones del Foro HDL. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004; 4(5): 299-314.
63. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al. AHA dietary guidelines revision 2000: a statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000; 102: 2.284-2.299.
64. Law M. Dietary fat and adult diseases and the implications for childhood nutrition: an epidemiological approach. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72 (supl): 1.291-1.296.
65. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. US Department of Health and Human Services, 1991.
66. National Heart, Lung and Blood Institute. The Lipid Research Clinics population studies data book. The prevalence study. Bethesda: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, 1980. NIH Publication n.º 80: 1.527.
67. Labarthe DR, Dai S, Fulton JE. Cholesterol screening in children: insights from Project HeartBeat and NHANES III. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2003; 17: 169-178.
68. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics*. 1998; 101(1 Pt 1): 141-147.
69. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler*. 2005; 17(1): 19-33.
70. Strong WB, Deckelbaum RJ, Gidding SS, et al. Integrated cardiovascular health promotion in childhood: a statement for health professionals from the subcommittee on atherosclerosis and hypertension in childhood of the council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation*. 1992; 85: 1.638-1.650.
71. Muñoz Calvo MT, Argente Oliver J, Cocho Gómez P, et al. Primary hyperlipidemia in children and adolescents: effects of dietary and pharmacological intervention. *An Esp Pediatr*. 1996; 45(4): 386-392.
72. Dixon LB, McKenzie J, Shannon BM, et al. The effect of changes in dietary fat on the food group and nutrient intake of 4- to 10-year-old children. *Pediatrics*. 1997; 100(5): 863-872.
73. Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, 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(2): 256-264.
74. Sánchez Bayle M, Soriano Guillén L. Influence of dietary intervention on growth in children with hypercholesterolaemia. *Acta Paediatr*. 2003; 92(9): 1.043-1.046.
75. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2004; 173(2): 381-391.
76. Janz KF, Dawson JD, Mahoney LT. Increases in physical fitness during childhood improve cardiovascular health during adolescence: the Muscatine Study. *Int J Sports Med*. 2002; 23 (Supl 1): 15-21.
77. Couch SC, Daniels SR, Deckelbaum RJ. Current concepts of diet therapy for children with hypercholesterolemia. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2003; 17: 179-186.
78. Davidson DM, Van Camp J, Iftner CA, et al. Family history fails to detect the majority of children with high capillary blood total cholesterol. *J Sch Health*. 1991; 61(2): 75-80.
79. O'Loughlin J, Lauzon B, Paradis G, et al. Usefulness of the American Academy of Pediatrics recommendations for identifying youths with hypercholesterolemia. *Pediatrics*. 2004; 113(6): 1.723-1.727.
80. Daniels SR. Is there an epidemic of cardiovascular disease on the horizon? *J Pediatr*. 1999; 134(6): 665-666.
81. Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75(6): 971-977.
82. Gidding SS, Whiteside P, Weaver S, et al. The child as proband: high prevalence of unrecognized and untreated hyperlipidemia in parents of hyperlipidemic children. *Clin Pediatr*. 1989; 28: 462-465.
83. Valente AM, Newburger JW, Lauer RM. Hyperlipidemia in children and adolescents. *Am Heart J*. 2001; 142: 433-439.
84. Newman TB, Garber AM. Cholesterol screening in children and adolescents. *Pediatrics*. 2000; 105: 3.
85. American College of Physicians. Guidelines for using serum cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride levels as screening tests for preventing coronary heart disease in adults. *Ann Intern Med*. 1996; 124: 515-517.
86. Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA. Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 1995; 36: 1.807-1.812.
87. Amundsen AL, Ntanos F, Put N, Ose L. Long-term compliance and changes in plasma lipids, plant sterols and carotenoids in children and parents with FH consuming plant sterol ester-enriched spread. *Eur J Clin Nutr*. 2004; 58(12): 1.612-1.620.
88. Katan MB, Grundy SM, Jones P, et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78(8): 965-978.
89. Dennison BA, Levine DM. Randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover clinical trial of psyllium fiber in children with hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 1993; 123: 24-29.
90. McCrindle BW, Helden E, Conner WT. Garlic extract therapy in children with hypercholesterolemia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998; 152: 1.089-1.094.
91. Thompson Coon JS, Ernst E. Herbs for serum cholesterol reduction: a systematic view. *J Fam Pract*. 2003; 52(6): 468-478.
92. McCrindle BW. Drug therapy of hyperlipidemia. *Prog Pediatr Cardiol*. 2003; 17: 141-150.
93. Kwiterovich PO Jr. State-of-the-art update and review: clinical trials of lipid-lowering agents. *Am J Cardiol*. 1998; 82(12): 3U-17U.
94. Ballantyne CM. Current and future aims of lipid-lowering therapy: changing paradigms and lessons from the Heart Protection Study on standards of efficacy and safety. *Am J Cardiol*. 2003; 92(4B): 3K-9K.
95. Tonstad S, Sivertsen M, Aksnes L, Ose L. Low dose colestipol in adolescents with familial hypercholesterolaemia. *Arch Dis Child*. 1996; 74: 157-160.
96. Tonstad S, Knudtson J, Sivertsen M, et al. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 1996; 129: 42-49.
97. McCrindle BW, O'Neill MB, Cullen-Dean G, et al. Acceptability and compliance with two forms of cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia in children: a randomized, crossover trial. *J Pediatr*. 1997; 130: 266-273.

98. McCrindle BW, Helden E, Cullen-Dean G, Conner WT. A randomized crossover trial of combination pharmacologic therapy in children with familial hyperlipidemia. *Pediatr Res*. 2002; 51(6): 715-721.
99. Tonstad S. Role of lipid-lowering pharmacotherapy in children. *Paediatr Drugs*. 2000; 2(1): 11-22.
100. Knopp RH. Drug therapy: drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med*. 1999; 341: 498-511.
101. De Angelis G. The influence of statin characteristics on their safety and tolerability. *Int J Clin Pract*. 2004; 58(10): 945-955.
102. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 281: 137-144.
103. Firth JC, Marais AD, Byrnes P, Fuller CA, Bonnici F. Fluvastatin in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Cardiol Young*. 2000; 10 (Supl 2): 35.
104. Dirisamer A, Hachemian N, Bucek RA, Wolf F, Reiter M, Widhalm K. The effect of low-dose simvastatin children with familial hypercholesterolemia: a 1-year observation. *Eur J Pediatr*. 2003; 162: 421-425.
105. Wiegman A, Hutten BA, De Groot E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292(3): 331-337.
106. Van Wissen S, Smilde TJ, Trip MD, et al. Long-term safety and efficacy of high-dose atorvastatin treatment in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2005; 95(2): 264-266.
107. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 29-38.
108. Klotz U. Pharmacological comparison of the statins. *Arzneimittelforschung*. 2003; 53(9): 605-611.
109. Colletti RB, Neufeld EJ, Roff NK, et al. Niacin treatment of hypercholesterolemia in children. *Pediatrics*. 1993; 92: 78-82.
110. Wheeler KA, West RJ, Lloyd JK, Barley J. Double blind trial of bezafibrate in familial hypercholesterolaemia. *Arch Dis Child*. 1985; 60: 34-37.
111. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002; 105: 2.469-2.475.
112. Tonstad S, Thompson GR. Management of hyperlipidemia in the pediatric population. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2004; 6(5): 431-437.
113. Velasquez Rodríguez CM, Uscategui Penuela RM, Burgos Herrera LC. Lipid peroxidation and plasma vitamin E concentration in hypercholesterolemic children from Medellín (Colombia). *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61(1): 16-22.
114. Zachwieja J, Bobkowski W, Dobrowolska-Zachwieja A, et al. Decreased antioxidant activity in hypercholesterolemic children with nephrotic syndrome. *Med Sci Monit*. 2003; 9(6): CR235-CR239.
115. Wittenstein B, Klein M, Finckh B, et al. Plasma antioxidants in pediatric patients with glycogen storage disease, diabetes mellitus, and hypercholesterolemia. *Free Radic Biol Med*. 2002; 33(1): 103-110.
116. Hapyn E, Czerwionka-Szaflarska M, Drewa G. Enzymatic efficiency of erythrocyte antioxidant barrier and lipid peroxidation in children from families with high risk of early atherosclerosis. *Med Sci Monit*. 2000; 6(1): 112-116.
117. Simon E, Garipey J, Cogny A, et al. Erythrocyte, but not plasma, vitamin E concentration is associated with carotid intima-media thickening in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2001; 159: 193-200.
118. Nunes GL, Robinson K, Kalynych AK, et al. Vitamins C and E inhibit O₂ production in the pig coronary artery. *Circulation*. 1997; 96: 3.593-3.601.
119. Mietus-Snyder M, Malloy MJ. Endothelial dysfunction occurs in children with two genetic hyperlipidemias: improvement with antioxidant vitamin therapy. *J Pediatr*. 1998; 133(1): 35-40.
120. Raal FJ, Pilcher GJ, Veller MG, et al. Efficacy of vitamin E compared with either simvastatin or atorvastatin in preventing the progression of atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1999; 84(11): 1.344-1.346.
121. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001; 12(4): 383-389.
122. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol*. 2000; 151: 478-487.
123. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340: 1.111-1.115.
124. Jarvisalo MJ, Ronnema T, Volanen I, et al. Brachial artery dilatation responses in healthy children and adolescents. *Am J Physiol: Heart Circ Physiol*. 2002; 282: 87H-92H.
125. De Jongh S, Lilien MR, Bakker HD. Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2002; 163(1): 193-197.
126. De Jongh S, Lilien MR, Op't Roodt J, et al. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40(12): 2.117-2.121.
127. Forbat SM, Naoumova RP, Sidhu PS, et al. The effect of cholesterol reduction with fluvastatin on aortic compliance, coronary calcification and carotid intimal-medial thickness: a pilot study. *J Cardiovasc Risk*. 1998; 5(1): 1-10.
128. Virkola K, Pesonen E, Akerblom HK, Siimes MA. Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a controlled study by ultrasound. *Acta Paediatr*. 1997; 86(11): 1.203-1.207.
129. Paul TK, Srinivasan SR, Chen W, et al. Impact of multiple cardiovascular risk factors on femoral artery intima-media thickness in asymptomatic young adults (the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol*. 2005; 95(4): 469-473.
130. 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(7): 3.089-3.095.
131. Gidding SS, Bookstein LC, Chomka EV. Usefulness of electron beam tomography in adolescents and young adults with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998; 98(23): 2.580-2.583.
132. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation*. 2000; 102(1): 126-140.
133. Berenson GS, Srinivasan SR, Bogalusa Heart Study Group. Cardiovascular risk factors in youth with implications for aging: the Bogalusa Heart Study. *Neurobiol Aging*. 2005; 26(3): 303-307.
134. Paterno CA. Coronary risk factors in adolescence. The FRICELA study. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56(5): 452-458.