

Cribado de hipercolesterolemia en la infancia

O. Cortés Rico^a y Grupo PrevInfad / PAPPS Infancia y Adolescencia^b

^aCS Mar Báltico. Madrid.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2007;9:245-79

Olga Cortés Rico, cortes.olga@ya.com

Resumen

Actualmente la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad en los países desarrollados.

La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, con un claro papel causal en la progresión de la arterioesclerosis, proceso que se inicia ya desde la infancia y tiende a persistir y progresar hasta la edad adulta; de ahí la importancia de la prevención primaria en la población infantojuvenil.

En el artículo se realiza una revisión sistemática de la literatura de los conocimientos actuales sobre la hipercolesterolemia en los niños, su prevalencia, el significado del colesterol en la infancia, la influencia de la alimentación, su relación con otros factores de riesgo asociados con un perfil lipídico aterogénico, las posibilidades de cribado y las estrategias de prevención de la hipercolesterolemia en la infancia y adolescencia.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular, Colesterol, Hiperlipemia, Cribado, Prevención.

Abstract

Cardiovascular disease is nowadays the first cause of morbimortality in industrialized countries.

Hypercholesterolemia is one of the most important cardiovascular risk factors, with a clear causal role in atherosclerosis progression. This process begins in early childhood and tends to continue and progress until adult life; hence the importance of primary prevention in children and adolescents.

We present a systematic review of literature on current knowledge about hypercholesterolemia in children, its prevalence, the meaning of cholesterol in childhood, the influence of feeding, its relation to other risk factors associated to atherogenic lipid levels, the possibilities of screening and the strategies of hypercholesterolemia prevention in childhood and adolescence.

Key words: Cardiovascular disease, Cholesterol, Hyperlipidemia, Screening, Prevention.

^b Grupo PrevInfad de la AEPap: Francisco Javier Soriano Faura (Valencia), Juan José Delgado Domínguez (A Coruña), José Galbe Sánchez-Ventura (Zaragoza), Joan Pericas Bosch (Barcelona), Manuel Merino Moína (Madrid), Francisco Javier Sánchez Ruiz-Cabello (Granada), Carmen Rosa Pallás Alonso (Madrid), Julia Colomer Revuelta (Valencia), Olga Cortés Rico (Madrid).

Introducción

La aterosclerosis es un proceso degenerativo de los vasos sanguíneos que comienza con el depósito de lipoproteínas y células inflamatorias en la pared arterial con formación de estrías grasas (formadas por macrófagos llenos de lípidos y células espumosas) que progresan a placas complejas (con centro necrótico lipídico y capa externa fibrosa); posteriormente, estas placas se pueden romper soltando trombos y aparece la sintomatología clínica de la enfermedad cardiovascular (ECV).

En el inicio y el desarrollo de este proceso aterosclerótico están implicados diferentes factores de riesgo que actúan sinérgicamente (lípidos sanguíneos, HTA, diabetes mellitus, obesidad, tabaco, dieta y estilo de vida sedentario), de forma que el riesgo cardiovascular derivado de la exposición simultánea a varios de ellos es superior al esperado por la suma del riesgo de cada uno de ellos por separado.

Una gran variedad de estudios ha puesto de manifiesto que el proceso aterosclerótico comienza en la infancia, que este proceso está en relación con las concentraciones elevadas de colesterol sanguíneo y que estas concentraciones pueden ser predictivas de colesterol sanguíneo elevado en la edad

adulto, aunque aún se desconoce el porcentaje exacto de riesgo de una futura enfermedad coronaria como consecuencia del colesterol aumentado en la infancia.

Magnitud del problema

Aunque la mortalidad por enfermedad coronaria en las últimas tres décadas ha disminuido, y en España la morbilidad y la mortalidad cardiovascular son inferiores a las de otros países occidentales, la enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de invalidez y de muerte en los países desarrollados^{1,2}.

En los EE. UU., entre 1900 y 1980 la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular pasó de 137,4 por 100.000 a 336 por 100.000³. Investigaciones clínicas asociaron los lípidos de la dieta con las concentraciones de colesterol sérico y con la arterioesclerosis y, en las pasadas dos décadas, los americanos disminuyeron los aportes de grasas saturadas y colesterol en un 7% y un 21% respectivamente; estas reducciones se correspondieron con una disminución de un 4% en las concentraciones séricas de colesterol⁴, y con una disminución de la tasa de mortalidad por ECV en los EE. UU. de 336 por 100.000 en 1980 a 268,2 por 100.000 en 1998.

En España, la mortalidad por ECV permanece también como la primera causa de muerte, con una tasa bruta de mortalidad de 261 por 100.000 habitantes, lo que representa el 34,1% del total de defunciones (año 2002: últimos datos publicados del INE)⁵. La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, con un claro papel causal en el inicio y la progresión de la aterosclerosis. Su prevalencia en España es alta: el 20% de la población española presenta valores de colesterol total por encima de 250 mg/dl y hasta un 50% de los adultos presenta colesterolias superiores a 200 mg/dl. En la edad escolar un 22% presenta valores de colesterol superiores a 200 mg/dl^{6,7}.

Significación del colesterol en la infancia y adolescencia

La aterosclerosis comienza en la infancia con estrías grasas que se ven desde los 3 años de edad y placas fibrosas que aparecen durante la adolescencia.

Las estrías grasas y las placas fibrosas (proceso aterosclerótico) guardan relación con las concentraciones de colesterol total y de LDL-c, y a su vez los niveles de colesterol sanguíneo elevados desempeñan una función importante en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta.

La evidencia disponible hasta el momento actual se describe a continuación.

Inicio de la aterosclerosis en la infancia y adolescencia

Diversos estudios clínicos, epidemiológicos y anatomopatológicos han puesto de manifiesto que el proceso aterosclerótico comienza en la infancia.

En estudios de necropsias de niños, adolescentes y adultos jóvenes, se ha visto la presencia de estrías grasas incluso desde los 3 años de edad; son en general evidentes desde la segunda década de la vida y se acentúan a partir de los 20 años con una progresión gradual a la placa fibrosa a medida que aumenta la edad, de forma que, aunque la clínica de ECV suele aparecer a partir de la cuarta década, el proceso aterogénico ya se inicia de forma asintomática durante las tres primeras décadas^{8,9}.

En los últimos años se han realizado diversos estudios en niños y jóvenes con técnicas no invasivas; así, la tomografía computarizada con talio-201 muestra un escáner anormal en niños con hipercolesterolemia familiar¹⁰. Otros estudios con ultrasonografía carotídea han confirmado también estos hallazgos; han encontrado dilatación arterial dependiente de un epitelio deteriorado en niños con hipercolesterolemia familiar desde los 7 años de edad¹¹.

Tonstad y cols han encontrado que los niveles de LDL-c, apo-B y el sexo masculino se relacionan con el engrosamiento de la íntima media de la arteria carótida en estudios de eco-Doppler en niños de 10 a 19 años con hipercolesterolemia familiar¹².

Ateroesclerosis y colesterol sérico

La ateroesclerosis y la enfermedad cardiovascular guardan relación con el colesterol sanguíneo: concentraciones séricas elevadas de colesterol total (CT), LDL-colesterol (LDL-c) y VLDL-colesterol (VLDL-c) y concentraciones séricas bajas de HDL-colesterol (HDL-c) se correlacionan con la extensión de estas lesiones ateroescleróticas¹³⁻¹⁵. Por otra parte, en diversos estudios realizados en adultos se ha comprobado que la disminución de las concentraciones de colesterol ha disminuido la mortalidad por enfermedad coronaria¹⁶⁻¹⁹.

Estos datos son de gran importancia en la prevención de ECV, puesto que la hipercolesterolemia puede ser modificable y las lesiones iniciales de ateroesclerosis pueden ser reversibles en sus etapas iniciales.

Dieta y perfil lipídico aterogénico

La dieta es el principal factor de riesgo ambiental, y por tanto modificable, del perfil lipídico.

En el perfil lipídico influyen no sólo la cantidad total de grasas ingeridas con los alimentos, sino también el tipo de grasa ingerida; el aumento en la ingesta de grasas saturadas, colesterol, ácidos grasos trans y ácidos grasos oxidados produce un mayor riesgo aterogénico.

También influyen en el perfil lipídico otros alimentos como los hidratos de carbono, la fibra de la dieta, la sal, las sustancias antioxidantes...

Grasas de la dieta

La grasa total de la dieta está formada por ácidos grasos saturados (AGS) y ácidos grasos insaturados: poliinsaturados y monoinsaturados.

Ácidos grasos saturados

Los AGS son hipercolesterolemiantes por disminución del aclaramiento de LDL-c, inhibiendo la síntesis y la actividad de sus receptores, y por aumento de la síntesis de apo-B.

Tienen un mayor efecto hipercolesterolemiantes el ácido mirístico C_{14:0} (presente en la grasa láctea), el ácido laúrico C_{12:0} (aceite de palma y coco) y el ácido palmítico C_{16:0} (aceite de palma), usados frecuentemente en bollos, helados, galletas y repostería en general y, en menor grado, el ácido esteárico C_{18:0} (presente en la mayoría de grasas animales).

grasa láctea y carne de vacuno, y en la manteca de cacao).

Las concentraciones séricas de colesterol en niños y adolescentes varían geográficamente. Uno de los principales factores en los diferentes niveles de colesterol y en el desarrollo de ECV en los distintos países es el consumo de ácidos grasos saturados de la dieta. Así, comparando estudios realizados en diferentes países, los niños y adolescentes estadounidenses tienen niveles séricos de colesterol más elevados y más altos aportes de ácidos grasos saturados y de colesterol en la dieta, y los adultos estadounidenses tienen niveles de colesterol sanguíneo más altos y más altos rangos de morbilidad y mortalidad por ECV²⁰⁻²².

El efecto aterogénico de los alimentos está en relación fundamentalmente con el contenido en ácidos grasos saturados y en colesterol. Se han desarrollado diversas fórmulas para intentar cuantificarlo; así, el ICS, índice colesterol/grasa saturada de un alimento o índice de Connor²⁴: $ICS = (1,01 \times \text{g de ácidos grasos saturados}) + (0,05 \times \text{mg de colesterol})$. Cuanto más alto sea el ICS, mayor es el potencial aterogénico del alimento.

Las grasas saturadas de la dieta no deben sobrepasar el 10% del total de calorías ingeridas.

Ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)

Existen dos tipos principales de ácidos grasos poliinsaturados en la dieta: la serie w-6 y la serie w-3.

El principal precursor de la serie w-6 es el ácido linoleico C_{18:2n6} sintetizado únicamente por los vegetales; está presente en aceites de semillas: soja, girasol, maíz, pepitas de uva y nueces. Es un ácido graso esencial que debe aportarse con la alimentación.

El ácido linoleico disminuye el CT, el LDL-c y el VLDL-c, pero también disminuye el HDL-c y la apo-A.

Del linoleico deriva el ácido araquidónico C_{20:4n6} precursor de la prostaglandina E2 y del leucotrieno B4, con efectos inflamatorio, vasoconstrictor y de agregación plaquetaria.

El principal precursor de la serie w-3 es el ácido linolénico C_{18:3n3} abundante en algunos aceites vegetales: soja, algodón, nabo silvestre (canola), en las hojas de vegetales verdes como las espinacas y en las leguminosas. Es también un ácido graso esencial.

El linolénico también disminuye el CT, el LDL-c, el VLDL-c y los triglicéridos.

Del ácido linolénico derivan el ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexanoico (DHA), que se encuentran también presentes en pescados de

tipo azul y son precursores de la prostaglandina E2 y del leucotrieno B5, con efecto antiinflamatorio, vasodilatador, antiagregante plaquetario y antitrombótico.

La ingesta de PUFA debe ser del 6-8% de las calorías totales; no debe sobrepasar el 10%.

Ácidos grasos monoinsaturados

El principal es el ácido oleico C_{18:1n6} presente en vegetales (principalmente en el aceite de oliva, las aceitunas, el aguacate, el nabo silvestre y los frutos secos) y en animales (en la carne magra de vaca, el cerdo y las aves).

El ácido oleico disminuye el CT, el LDL-c, el TG y la apo-B y puede aumentar el HDL-c si su aporte es elevado.

Ácidos grasos trans

Son derivados de ácidos grasos insaturados, con modificación de la posición cis del doble enlace.

La mayoría de trans, aunque puede encontrarse de forma natural como el ácido vacénico C_{18:1n7} en la carne, la leche y derivados lácteos, procede de un proceso tecnológico que permite solidificar los aceites líquidos, los protege de la oxidación y mejora su sabor. Fundamentalmente se utiliza el ácido elaídico t18:1n9 para la elaboración de pan, ga-

lletas, pastelería, *snacks*, patatas fritas, cereales, sopas deshidratadas, hamburguesas, alimentos precocinados, preparados congelados y margarinas²⁴.

Los ácidos grasos trans aumentan el CT y el LDL-c, y bajan el HDL-c²⁵⁻²⁷. Se recomienda que su aporte sea menor del 2% de las calorías totales.

Colesterol

El colesterol se encuentra en alimentos de origen animal, sobre todo, en vísceras y en yema de huevo, pero también en carne roja, en la piel del ave, en la leche entera y en derivados lácteos como el queso, la nata y la mantequilla.

El colesterol dietético produce un aumento de CT y LDL-c, aunque lo hace en menor medida que las grasas saturadas, por lo que, aunque su ingesta es necesaria, pues forma parte de la mayoría de las membranas celulares y es el precursor de todas las hormonas esteroideas, se aconseja que en general su aporte dietético no exceda de 300 mg/día en adultos o de 100 mg/1.000 calorías en niños.

Sitosterol

Es un esteroide vegetal, análogo del colesterol, con propiedades hipocolesterolemiantes. Actualmente hay alimentos enriquecidos con esteroides ve-

getales como leches, miniyogures y margarinas.

Hidratos de carbono

Los cambios en el patrón de alimentación experimentados en España en las dos últimas décadas han dado lugar a una disminución de la dieta mediterránea y del consumo de hidratos de carbono de absorción lenta (pan, legumbres, pasta, verduras, fruta, cereales de grano entero), junto con un aumento de las llamadas bebidas blandas, zumos de frutas y alimentos precocinados, ricos en hidratos de carbono de absorción rápida, los cuales tienen un alto índice glucémico que da lugar a una respuesta insulínica aumentada con sensación de hambre y mayor ingesta energética. Este aumento de insulina favorece también el aumento de TG y VLDL-c y la disminución de HDL-c, con almacenamiento de TG en tejidos grasos, al contrario de lo que ocurre con los hidratos de carbono de absorción lenta, que dan lugar a una disminución de HDL-c y del cociente LDL-c/HDL-c²⁸⁻³⁰.

Fibra

La fibra soluble procedente de verduras, frutas, legumbres y cereales favorece la unión del colesterol a ácidos biliares e inhibe su síntesis y, en consecuencia, descienden el CT y el LDL-c.

Otros factores de riesgo asociados con perfil lipídico aterogénico

Obesidad

La prevalencia de obesidad infantil y juvenil ha aumentado considerablemente en los últimos años; actualmente es un importante problema de salud y constituye, además, un factor de riesgo de perfil aterogénico.

En niños obesos se ha visto que el IMC aumentado se asocia con concentraciones elevadas de CT, LDL-c, apo-B y TG y bajas de HDL-C y apo-A³¹.

Actividad física

Al igual que en los hábitos dietéticos, ha habido un cambio importante en el estilo de vida con un aumento de la vida sedentaria, tanto en niños como en adultos.

Los niños pasan hoy día gran cantidad de horas viendo la televisión o jugando al ordenador, la *play station* o la *game boy* y muchos apenas dedican tiempo al deporte o a juegos que impliquen ejercicio físico. Este patrón de vida sedentaria, con inactividad y bajo nivel de ejercicio produce un menor gasto energético, un aumento de la obesidad infantil y un patrón lipídico aterogénico con niveles más elevados de CT, LDL-c y TG y más bajos de HDL-c, todo lo cual conlleva un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Para modificar este riesgo, actualmente se aconseja la práctica de ejercicio físico de intensidad moderada a intensa, de 30 a 60 minutos diarios, preferiblemente todos los días de la semana³²⁻³⁹.

Tabaco

En estudios transversales realizados en adolescentes, los fumadores presentan niveles más altos de LDL-c y VLDL-c y más bajos de HDL-c que los no fumadores⁴⁰.

Nuevos factores de riesgo y posibles marcadores de ECV

Actualmente se ha reconocido que el inicio y la progresión de la aterosclerosis guarda relación con un proceso inflamatorio de los vasos, y las investigaciones actuales se han centrado en la identificación de marcadores inflamatorios como posibles responsables. Los datos disponibles hacen pensar que ciertos marcadores locales y sistémicos de inflamación desempeñan una función importante en el desarrollo y la progresión del proceso aterosclerótico, y varios de estos factores se consideran, en la actualidad, predictores de riesgo independiente. La determinación de estos marcadores podría utilizarse para el cribado, el diagnóstico y/o el seguimiento de la ECV.

La homocisteína, el LDL-c oxidado, la apoproteína E4, la lipoproteína (a), el fibrinógeno, la PCR y el inhibidor del plasminógeno (PAI I), entre otros, constituyen estos factores de riesgo, algunos de los cuales pueden detectarse en la edad pediátrica.

Lipoproteína (a)

La lipoproteína (a) –Lp (a)– se compone de una partícula de LDL unida a una glucoproteína: la apo (a).

Las apoproteínas, apo (a) y apo-E, están determinadas por genes polimórficos y presentan diversas isoformas, las cuales difieren en su capacidad aterogénica y pueden influir en el perfil lipídico junto con la interacción de determinados factores exógenos.

Los niveles séricos elevados de Lp (a) y de apo (a) se asocian con un riesgo aumentado para el desarrollo de ECV; el aumento de Lp (a) se considera un factor de riesgo independiente de la aterosclerosis⁴¹. Este riesgo es mayor cuanto mayor es la concentración plasmática de Lp (a); es evidente por encima de 30 mg/dl y se multiplica de dos a tres veces por encima de 50 mg/dl.

El componente aterogénico de la Lp (a) es la apo (a), debido a que, por su similitud con el plasminógeno, compete con éste para unirse a la fibrina, dismi-

nuye la fibrinólisis y, por tanto, con efecto trombogénico, favorece además la proliferación de células musculares lisas, incrementa la oxidación de LDL-c, es procoagulante y disminuye la dilatación dependiente del endotelio.

El estudio de la apo (a) podría ser un marcador de riesgo en personas con hiperlipoproteinemia; sin embargo, hay por lo menos 34 isoformas de apo (a) con diferente acción aterogénica: las isoformas de bajo peso molecular son las más aterogénicas y se han visto concentraciones más altas de estas isoformas en niños con antecedentes familiares de ECV frente a los que no tenían el antecedente familiar; por tanto, la determinación de Lp (a) en niños podría ayudar para evaluar el riesgo futuro en niños con historia familiar positiva de ECV⁴²⁻⁴⁴.

Apolipoproteína E

La función principal de la apo-E es el aclaramiento hepático de las lipoproteínas ricas en TG (QM y VLDL-c) y la regulación de la producción hepática y de la lipólisis de VLDL-c.

De los distintos alelos de la apo-E, el genotipo E4 se asocia con cardiopatía isquémica y con niveles más altos de CT, LDL-c y apo-B^{45,46}.

La isoforma E4 posee mayor afinidad que otros alelos por el receptor de las LDL

y da una mayor captación hepática de LDL-c, un aumento de colesterol intracelular, una disminución de receptores de LDL-c en el hepatocito y, en consecuencia, una disminución del aclaramiento plasmático de LDL-c y una menor actividad antioxidante que otras isoformas, por lo que favorece el proceso aterosclerótico.

Garcés y cols⁴⁷ han encontrado también una asociación entre el genotipo E4 y el peso en el nacimiento. En niños con el genotipo E4 los niveles plasmáticos de CT, LDL-c y apo-B son más altos en aquellos con bajo peso en el nacimiento, por lo que la interacción del genotipo E4 con el peso en el nacimiento puede ser un determinante en los niveles de lípidos y lipoproteínas y, por tanto, ser un factor de riesgo en el posible desarrollo de una futura ECV.

Tanto la apo (a) como la apo-E, junto con la historia familiar de ECV prematura, se configuran pues como posibles futuros marcadores de riesgo de ECV.

Homocisteína

La homocisteína es un aminoácido que se forma a partir de la metionina por acción de la enzima cistationina-beta-sintetasa, y a través de la metil-tetrahidro-folato-reductasa (MTHFR), junto con el ácido fólico y las vitaminas B6 y

B12, puede remetilarse de nuevo a metionina.

El déficit de cistationina-beta-sintetasa da la homocistinuria, con niveles muy altos de homocisteína en sangre y aterosclerosis precoz. El déficit de MTHFR causa hiperhomocistinemia, con un aumento más leve de homocisteína.

Los niveles elevados de homocisteína se asocian con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares y arteriopatía periférica. La homocisteína tiene capacidad oxidante; disminuye el óxido nítrico dando lugar a un estrés oxidativo con producción de LDL-c oxidado y citotoxicidad endotelial. Estimula, además, la activación de factores procoagulantes y la unión de Lp (a) a la fibrina; potencia de esta forma la aterotrombosis.

Los niveles de homocisteína están influenciados tanto por factores genéticos como por la dieta, fundamentalmente por el ácido fólico y las vitaminas B6 y B12, que actúan como cofactores en su metabolismo.

Actualmente se considera que la homocisteína es un factor de riesgo independiente de ECV en adultos⁴⁸.

En los estudios realizados en niños sobre la importancia de las concentraciones de homocisteína y el posible riesgo futuro de ECV, también se pone de ma-

nifiesto que los niveles elevados de homocisteína se asocian con concentraciones bajas de ácido fólico y vitamina B12 y con antecedentes familiares de ECV prematura⁴⁹⁻⁵². Sin embargo, no existen datos suficientes en el momento actual para recomendar la medición de homocisteína en la población general (nivel de evidencia II-2, grado de la recomendación C), ni el uso generalizado de vitaminas del grupo B y ácido fólico para reducir el riesgo de ECV (nivel de evidencia I, II-2 y II-3, grado de la recomendación C), aunque sí se puede recomendar una dieta cardiosaludable que incluya cinco raciones al día de frutas y verduras; una buena fuente de folatos son los cítricos, los tomates, las legumbres, el pescado, las verduras y los cereales⁵³.

Fibrinógeno

El fibrinógeno es una glucoproteína de alto peso molecular sintetizada en el hígado. Es un reactante de fase aguda en respuesta a estímulos inflamatorios e interviene en la agregación plaquetaria, la formación de fibrina, la viscosidad plasmática y la aglutinación de los hematíes; da lugar a un efecto aterogénico y protrombótico.

En adultos se considera un factor de riesgo independiente de enfermedad ar-

terioesclerótica^{54,55}. Se correlaciona positivamente con LDL-c, Lp (a), TG y homocisteína y negativamente con el HDL-c y con el ejercicio físico; presenta, sin embargo, una gran variabilidad individual y por diversos estímulos. Así, aumenta con la edad, el tabaco, la obesidad, la diabetes y la HTA.

Estudios recientes han encontrado una correlación entre el fibrinógeno y el grosor de la íntima media carotídea, un marcador de aterosclerosis subclínica, si bien no está claro aún si el fibrinógeno es un simple marcador del proceso inflamatorio o si, por el contrario, es un factor causal⁵⁶.

Existen, sin embargo, pocos datos en población infantil^{57,58} y de momento su determinación indiscriminada no estaría indicada para una estrategia poblacional.

PCR

La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda y un marcador de la inflamación del proceso arterioesclerótico⁵⁹.

En estudios realizados en adultos se ha visto que la PCR puede estar aumentada varios años antes del evento cardiovascular, por lo que su determinación podría servir para predecir el riesgo de una posible ECV en etapas posteriores.

En población infantil, hay estudios que demuestran la existencia de una asociación significativa entre los niveles de PCR con el IMC y con la presión arterial sistólica⁶⁰, y una relación inversa con el ejercicio físico, más acusada en niños que en niñas⁶¹.

Se ha estudiado también, en población infantil sana, la PCR y su relación con posibles cambios en la función endotelial de la arteria braquial y en el engrosamiento de la íntima media carotídea, dos marcadores de aterosclerosis precoz; se ha comprobado que la concentración de PCR es un predictor independiente significativo de ambos marcadores, lo que apoya el papel de la PCR en la patogénesis de la arterioesclerosis precoz⁶².

Posteriores estudios prospectivos en niños y técnicas de laboratorio más sensibles para detectar las pequeñas diferencias encontradas en los estudios de investigación podrán configurar en un futuro la importancia de la PCR como marcador de riesgo de aterosclerosis.

Son necesarios aún más estudios que permitan valorar la importancia de la determinación de estos factores de riesgo en el desarrollo de una futura ECV. La aplicación de estos marcadores de riesgo a niños y adolescentes que aún no han desarrollado la enfermedad po-

dría ayudar al desarrollo de estrategias de detección, prevención y tratamiento.

Agregación familiar de la hipercolesterolemia

Diversos estudios han observado que los niños y adolescentes con colesterol sérico aumentado, particularmente el LDL-c, frecuentemente pertenecen a familias con una alta incidencia de ECV prematura; existe una tendencia a la agregación familiar de factores de riesgo cardiovascular (HTA, obesidad, dislipemia).

Una historia familiar de enfermedad coronaria en familiares de primer y segundo grado es un predictor de riesgo de ECV en los hijos hasta cinco veces mayor que en los controles.

Así, el estudio Cardia⁶³ muestra la utilidad de la historia familiar en la detección de individuos de alto riesgo: la historia de HTA en uno de los padres se acompaña de elevada presión arterial en los hijos, la de infarto de miocardio con perfil lipídico aterogénico y presión arterial elevada y obesidad con perfil lipídico aterogénico.

Existen otros estudios que demuestran también la tendencia de los distintos factores de riesgo cardiovascular a agruparse. Esto es más evidente en población obesa; la obesidad se asocia con niveles

más altos de presión arterial sistólica, triglicéridos y ratio colesterol total/HDL-c, y con niveles más bajos de HDL-c^{64,65}.

Igualmente, se ha visto una fuerte agregación familiar en los niveles de colesterol. Niños con niveles aumentados de colesterol total, LDL-c, triglicéridos, apo-B, y niveles bajos de HDL-c y apo-A pertenecen a familias con una alta incidencia de ECV en relación con aquellos niños con niveles normales^{66,67}, como resultado probablemente de la suma de factores genéticos y factores ambientales, fundamentalmente hábitos alimenticios con dieta rica en grasas saturadas y colesterol y un estilo de vida sedentario.

En el estudio Muscatine⁶⁸ los investigadores se plantean si sería razonable el despistaje de niños basado en la historia familiar de colesterol aumentado o enfermedad cardiovascular precoz (< 55 años) o tardía (> 55 años) en padres o abuelos. En los estudiantes con una historia parental positiva, la odds ratio para colesterol total y apo-B es más alta que la de aquellos con historia parental negativa; sin embargo, la diferencia no es significativa.

En los estudiantes con una historia parental positiva de ECV precoz, la odds ratio, de estar en el decile más alto de IMC y en el decile más bajo de apo-A, está aumentada significativamente.

Los estudiantes con un abuelo con historia de colesterol alto comparado con aquellos con historia de abuelo negativo tuvieron CT, LDL-c, LDL-c/HDL-c y apo-B significativamente más altos. No hay diferencia significativa si la historia positiva o negativa es de la abuela. El estudio pone de manifiesto que una historia familiar de ECV prematura o dislipoproteinemia en padres y abuelos puede enriquecer la identificación de niños y adolescentes con riesgo más alto de ECV.

En el Lipid Research Clinics Family, en el que se examinó la concordancia de los lípidos para padres e hijos en un estudio de 1.944 familias, se muestra igualmente una agregación familiar para el colesterol, los triglicéridos, el LDL-c y el HDL-c⁶⁹.

Estos datos también se confirman en el estudio español Galinut⁶⁶, en el que se muestra una fuerte correlación familiar entre padres e hijos más manifiesta para los valores extremos de la distribución, de CT, LDL-c y HDL-c, estadísticamente significativa con una $p < 0,01-0,001$. También muestra una agregación para otros factores de riesgo CV como la presión arterial y el IMC.

Esta tendencia a la agregación familiar del perfil lipídico y de los factores de riesgo aterogénico permitiría el despistaje de la población de riesgo infantil

mediante la historia clínica y el perfil lipídico familiares.

Evolución de la hipercolesterolemia infantil a la hipercolesterolemia del adulto: *tracking* del perfil lipídico

El fenómeno de la persistencia o *tracking* es la tendencia del colesterol a persistir en el mismo percentil desde la infancia a la vida adulta, es decir, los niños y adolescentes con concentraciones elevadas de colesterol tienen más posibilidades que la población general de tener niveles elevados de colesterol en la vida adulta^{71,72}.

Una medida del *tracking* es la correlación de los lípidos y las lipoproteínas medidos en dos puntos en el tiempo. Así, en el estudio Bogalusa,⁷² estudio longitudinal de cohortes, realizado en niños de 9 a 14 años y valorados posteriormente de adultos jóvenes 12 años después, el 50% de los niños con colesterol total o LDL-c > P75 persiste igual en la vida adulta y el 42% de los niños con LDL-c en P25 continúa en ese mismo P 12 años después. Para cada grupo, por edad, sexo y raza, la correlación fue estadísticamente significativa para CT y, sobre todo, para LDL-c; el mejor predictor de los niveles lipídicos son el colesterol basal y el LDL-c y el segundo mejor predictor es el incremento de peso.

Se obtuvieron similares resultados en el estudio Muscatine⁶⁸ en niños y adolescentes de 5 a 18 años, y revalorados después a la edad de 20-30 años. Para los niños con dos determinaciones \geq P75, la sensibilidad era de un 45% y la especificidad del 90% para ambos sexos. El VPP era del 45% para varones y del 57% para el sexo femenino. Usando el criterio de dos determinaciones \geq P90, disminuye la sensibilidad a un 16% para mujeres y a un 21% para varones, con una especificidad del 98% para ambos sexos, y aumenta el VPP a un 75% para ambos sexos. Por tanto, aunque hay una persistencia del perfil lipídico desde la infancia a la edad adulta, hay niños en el estudio con colesterol elevado que presentaban cifras de colesterol total y LDL-c normales en la vida adulta sin realizar ninguna intervención e, inversamente, adultos con colesterol alto que no serían identificados por el criterio del P95 durante la infancia.

Hay, pues, una tendencia del colesterol a persistir en el mismo percentil desde la infancia a la vida adulta, pero la influencia de factores ambientales como la dieta, la vida sedentaria, el ejercicio físico y la asociación con otros factores de riesgo (HTA, DM, obesidad, tabaco...) hace que una determinación elevada de colesterol en la infancia sólo

pueda predecir de forma moderada los niveles de colesterol en la vida adulta.

Posibilidades de cribado

Posibles estrategias de cribado de colesterol serían:

No cribado

No realizar despistaje de colesterol y aconsejar a todos los niños y adolescentes dieta baja en ácidos grasos saturados, grasas totales y colesterol. Sin embargo, esta aproximación dejaría sin diagnosticar a aquellos niños y jóvenes con problemas lipídicos hereditarios que necesitan una valoración y un seguimiento más estrechos.

Cribado universal

Realizar análisis de perfil lipídico a todos los niños y adolescentes.

Ventajas: identificación potencialmente de todos los niños y adolescentes con un colesterol aumentado ($>$ 200 mg/dl) y detección de aquellos con niveles más altos debido a enfermedad lipídica familiar, así como de aquellos con niveles superiores a los óptimos debidos a la obesidad, a una dieta alta en AGS o a la inactividad física.

Inconvenientes: debido al *tracking* imperfecto del perfil lipídico desde la infancia a la edad adulta, con unos modera-

dos valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo, no todos los niños con colesterol alto llegan a ser adultos con niveles aumentados de colesterol, y el despistaje universal puede etiquetar falsamente como enfermos a muchos niños que de adultos no serán hipercolesterolémicos, con el inconveniente, además, de engendrar ansiedad, confusión y etiquetar a un niño como enfermo, con una posible sobreutilización de dietas y de fármacos hipolipemiantes.

Cribado selectivo

Realizar despistaje selectivo de colesterol en niños con historia familiar positiva de ECV prematura o colesterol aumentado en alguno de los padres.

La mayoría de los expertos recomienda esta estrategia como parte de una aproximación individualizada que facilita la detección de los niños y adolescentes con mayor riesgo, basada en los estudios

de agregación familiar de factores de riesgo de ECV y la tendencia a la persistencia del perfil lipídico desde la infancia a la edad adulta.

Aunque el despistaje selectivo basado en la historia familiar positiva podría no identificar a todos los niños con colesterol aumentado, sin embargo, dada la asociación existente entre el LDL-c y la predisposición familiar para ECV, esta opción, junto con el colesterol sanguíneo elevado en uno de los padres, sería una opción válida de despistaje en niños según el panel de expertos, ya que consideran que proporciona un balance adecuado entre el número de niños y adolescentes a los que habría que realizar el despistaje y el número de niños que serían identificados. Además, esta estrategia permite identificar al grupo de niños y adolescentes con dislipemias hereditarias.

En el momento actual, el cribado selectivo, aunque tiene sus limitaciones,

Tabla I. *Cribado selectivo de niños y adolescentes con riesgo de dislipemia*

- Padre o madre con dislipemia con alto riesgo cardiovascular (principalmente hipercolesterolemia familiar e hiperlipemia familiar combinada).
En caso de desconocerse antecedentes, se pueden valorar de forma individual los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura en padres o abuelos (antes de los 55 años en varones y antes de los 65 años en mujeres). Esto incluye: infarto agudo de miocardio, angor, vasculopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, muerte cardíaca súbita, demostración mediante arteriografía de una aterosclerosis coronaria, angioplastia o cirugía de derivación de arteria coronaria.
- Independientemente de la historia familiar, si se asocian otros factores de riesgo: HTA, obesidad (IMC \geq P95), diabetes mellitus.

es probablemente la opción más válida. En los próximos años, la biología molecular y las técnicas de diagnóstico no invasivas para visualización de las placas de aterosclerosis incipientes cambiarán probablemente las posibilidades de cribado, diagnóstico y tratamiento en la hipercolesterolemia infantil (tabla I).

Recomendaciones de los grupos de expertos

Las recomendaciones pueden enfocarse en dos tipos de estrategia: poblacional e individual (tabla II).

Estrategia poblacional

Recomendaciones para todos los niños y adolescentes sanos.

Su objetivo es disminuir el colesterol sanguíneo en todos los niños y adolescentes a través de cambios en el consumo de nutrientes y de modificación de hábitos de vida de toda la población y, como consecuencia, conseguir un mejor perfil lipídico y éste, a su vez, una disminución en la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica en la vida adulta. Estas recomendaciones están dirigidas a todos los agentes implicados en el patrón de ingesta de niños y adolescentes, como son: profesionales de la salud, colegios, industria alimentaria, medios de comunicación, autori-

dades sanitarias y políticas gubernamentales.

Se recomienda realizar recomendaciones dietéticas sistemáticamente en los controles de salud de todos los niños de 2 a 18 años:

- En los niños menores de 2 años, en los que no está claro qué porcentaje de la grasa dietética se necesita para mantener un crecimiento y un desarrollo adecuados, no se recomienda ningún tipo de restricción.
- En niños de 2 a 18 años se recomienda:
 - Ácidos grasos saturados inferiores al 10% de las calorías totales.
 - Grasas totales de la dieta no superiores al 30% y no inferiores al 20% de las calorías totales.
 - Colesterol dietético menor de 300 mg/día.

La ingesta calórica será adecuada para favorecer el crecimiento y el desarrollo de los niños y adolescentes, sustituyendo las calorías procedentes de la grasa por calorías de una amplia variedad de alimentos procedentes de todos los grupos alimentarios: consumo de más cereales, preferiblemente integrales, fruta, verduras, legumbres, carne magra, aves, pescado, productos lácteos bajos en grasa y aceite de oliva. Este patrón de alimentación rico en ácidos grasos monoinsaturados se co-

Tabla II. Recomendaciones de los grupos de expertos (Continúa en página siguiente...)

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)^{90,91}	
A) Cribado	B) Intervención
<p>Para detectar a niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar, tratando de identificar sólo a aquellos niños que realmente la tengan; por ello, aconsejan medición de colesterol total en niños y jóvenes entre los 2 y los 20 años de edad sólo si hay antecedentes de algún familiar de primer grado con una historia de enfermedad cardiovascular prematura: antes de los 55 años en varones y antes de los 65 años en mujeres, o uno de los padres con antecedentes de colesterol total > 300 mg/dl</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Si colesterol > 200 mg/dl, obtener un colesterol total en ayunas, HDL-c, triglicéridos y LDL-c • Si LDL-c > 164 mg/dl, o colesterol total > 200 mg/dl, realizar una valoración clínica individual posterior
American Association of Clinical Endocrinologists^{92,93}	
A) Cribado	B) Intervención
<p>Recomiendan determinación de colesterol total, LDL-c y triglicéridos en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niños mayores de 2 años y adolescentes con historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura o dislipemia o ambas • Niños mayores de 2 años o adolescentes que fumen, tengan HTA, sobrepeso o diabetes; es decir, niños con otros factores de riesgo asociados a enfermedad cardiovascular • Todos los adolescentes mayores de 16 años 	<ul style="list-style-type: none"> • Si LDL-c > 110 mg/dl, se aconseja repetir <i>screening</i> lipídico • Si LDL-c entre 110-129 mg/dl, dar consejo nutricional, recomendar actividad física regular y manejo de factores de riesgo • Si LDL-c > 130 mg/dl, además de lo previo, puede ser necesaria una dieta más estricta y tratamiento farmacológico <p>Recomiendan una dieta de fase I en todos los niños sanos mayores de 2 años de edad. Y en los niños y adolescentes con dislipemia, manejo global de los factores de riesgo y consejos sobre el estilo de vida:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento nutricional: se comenzará con una dieta de fase I y si ésta falla, se pasará a una de dieta de fase II (tablas IV y V). 2. Tratamiento farmacológico: los niños y adolescentes con dislipemias genéticas deberían tratarse con hipolipemiantes cuando éstos sean necesarios para conseguir unos niveles de LDL-c menores de 130 mg/dl.
National Cholesterol Education Program⁹⁴. Committee on Nutrition de la American Academy of Pediatrics⁹⁵. American Heart Association^{96,97}	
A) Cribado	B) Intervención
<p>A quién realizar cribado de colesterol</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niños y adolescentes con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (antes de los 55 años de edad) en un padre o abuelo. Esto incluye infarto agudo de miocardio, angor, vasculopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, muerte cardíaca súbita, demostración mediante arteriografía de una aterosclerosis coronaria, angioplastia o cirugía de derivación de arteria coronaria. • Niños y adolescentes con padre o madre con colesterol \geq 240 mg/dl. • Niños y adolescentes en los que no es posible obtener una historia familiar, especialmente, si presentan otros factores de riesgo. • Independientemente de la historia familiar, si se asocian otros factores de riesgo: tabaco en adolescentes, HTA, obesidad (IMC \geq P95), diabetes mellitus, inactividad física. <p>Qué determinación realizar para el cribado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se pedirá un colesterol total como análisis inicial si el cribado se ha realizado porque uno de los padres presenta un colesterol \geq 240 mg/dl. • Se pedirán lipoproteínas: LDL-c y HDL-c, en ayunas de 12 horas como análisis inicial si el cribado se ha solicitado por historia familiar prematura de enfermedad cardiovascular (figura 1). 	<ul style="list-style-type: none"> • Si colesterol sanguíneo aceptable: < 170 mg/dl, consejos nutricionales y sobre la disminución de factores de riesgo y repetir determinación de colesterol a los cinco años. • Si colesterol en los límites: 170-199 mg/dl, obtener una segunda determinación y calcular el promedio entre las dos. Si el valor promedio continúa > 170 mg/dl: análisis de lipoproteínas en ayunas. • Si colesterol total > 200 mg/dl: análisis de lipoproteínas en ayunas. En la valoración de las lipoproteínas, debido a su variabilidad en niños, repetir siempre la determinación y las recomendaciones según el valor promedio de LDL-c (figura 2). • Si concentración aceptable de LDL-c: < 110 mg/dl, consejos nutricionales y sobre disminución de factores de riesgo y repetir determinación de lipoproteínas a los cinco años. • Si concentración en los límites de LDL-c: 110-129 mg/dl, consejos sobre factores de riesgo, iniciar dieta de fase I de la American Heart Association y revalorar en un año. Si concentración elevada de LDL-c: > 130 mg/dl, valorar en busca de causas secundarias, de alteraciones familiares con cribado a todos los miembros familiares, iniciar dieta de fase I, seguida, si fuera necesario, de dieta de fase II y valorar tratamiento farmacológico.

Tabla II. Recomendaciones de los grupos de expertos

Finnish Medical Society Duodecim⁹⁸	
A) Cribado	B) Intervención
<p>Se recomienda cribado selectivo para la identificación de niños con hipercolesterolemia basándose en la historia familiar de ECV o niveles lipídicos elevados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AF de ECV precoz en padre o abuelo < 55 años o madre o abuela < 65 años • AF de hiperlipemia: <ul style="list-style-type: none"> – Colesterol > 312 mg/dl – LDL-c > 234 mg/dl – TG > 195 mg/dl – Hiperlipemia con HDL-c < 35 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • Si colesterol sérico no aumentado: < 214 mg/dl, no se requiere intervención • Si colesterol aumentado: >269 mg/dl, generalmente es suficiente comenzar con una dieta y seguimiento a los 3, 6 y 12 meses, y si tras 6-12 meses no disminuye el colesterol por debajo de 214 mg/dl o el LDL-c por debajo de 156 mg/dl, se debería remitir al niño para el inicio del tratamiento farmacológico • Si colesterol significativamente aumentado: > 273 mg/dl, remitir directamente a endocrinólogo pediátrico.
Grupo de expertos de las Sociedades Españolas de Arterioesclerosis, Cardiología, Pediatría, Nutrición y Medicina Preventiva⁹⁹	
A) Cribado	B) Intervención
<p>Recomiendan cribado selectivo en niños de riesgo: con familiares de primer o segundo grado que han padecido cardiopatía isquémica, dislipemia, diabetes, obesidad e HTA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Si el colesterol total 175-200 mg/dl: dieta general y repetir colesterol al año • Si el colesterol total > 200 mg/dl: estudio de lipoproteínas, eliminación de causas secundarias, dieta general y repetir estudio en 3-6 meses <p>Tras análisis ulteriores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si el colesterol 175-200 mg/dl o el LDL-c 100-130 mg/dl: consejo nutricional y vigilancia estrecha • Si el colesterol > 200 mg/dl o el LDL-c > 130 mg/dl: consejo nutricional, dietas fase I y II, investigar otros factores de riesgo y estudio familiar
PrevInfad	
A) Cribado	B) Intervención
<p>Se recomienda realizar estudio lipídico selectivo sólo en niños o adolescentes con padre o madre con dislipemia genética con alto riesgo cardiovascular (principalmente hipercolesterolemia familiar heterocigota e hiperlipemia familiar combinada). En caso de desconocerse estos antecedentes, se pueden valorar de forma individual los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura en padres o abuelos (antes de los 55 años en varones y antes de los 65 años en mujeres). Independientemente de la historia familiar, si se asocian otros factores de riesgo: HTA, obesidad (IMC \geq P95), diabetes mellitus.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si colesterol aceptable: < 170 mg/dl <ul style="list-style-type: none"> • Consejos nutricionales y sobre disminución de factores de riesgo • Repetir a los cinco años 2. Si colesterol en los límites: 170-199 mg/dl, repetir y hacer promedio <ul style="list-style-type: none"> • Si < 170 mg/dl: pasar a punto 1 • Si > 170 mg/dl: pasar a punto 3 3. Si colesterol elevado: > 200 mg/dl. Hacer perfil lipídico con análisis de lipoproteínas en ayunas de 12 horas, repetir en 3-4 semanas y hallar el valor promedio de LDL-c: <ul style="list-style-type: none"> • Si LDL-c aceptable: < 110 mg/dl <ul style="list-style-type: none"> – Consejos nutricionales y sobre disminución de factores de riesgo – Repetir a los cinco años • Si LDL-c en los límites: 110-129 mg/dl <ul style="list-style-type: none"> – Consejos sobre factores de riesgo – Tratamiento dietético – Revalorar en un año • Si LDL-c elevado: > 130 mg/dl <ul style="list-style-type: none"> – Valorar causas secundarias – Estudio de toda la familia – Dieta – Valorar tratamiento farmacológico

responde con la denominada "dieta mediterránea", que hasta hace muy poco era el patrón alimentario predominante en España, pero que, debido a los cambios en el estilo de vida actual, con menor tiempo disponible para cocinar, se ha ido abandonando y sustituyendo por los productos precocinados, de elaboración rápida, con mayor contenido en grasas saturadas y colesterol; por ello, es importante recomendar en todos los controles de salud del niño una dieta cardiosaludable^{71,72,74-76}. (Evidencia II-2 y II-3, recomendación B, tabla III.)

Se recomienda la práctica de ejercicio físico regular.

La actividad física es un factor de protección de ECV. (Nivel de evidencia II-2 y II-3, recomendación B.)

La recomendación anterior de 20 minutos diarios de ejercicio, tres o más veces por semana, actualmente se ha desplazado tanto en adultos como en niños a partir de los 2 años de edad hacia la recomendación de 30 a 60 minutos diarios de actividad física moderada a intensa, preferiblemente todos los días de la semana³²⁻³⁹.

Tabla III. Recomendaciones cardiosaludables

Sobre la dieta

- Consumir diariamente frutas, verduras, cereales preferiblemente integrales, y legumbres, recomendándose al menos cinco raciones diarias de frutas y verduras.
- Aumentar el consumo de pescado. Pescado blanco y en especial pescado azul (sardina, trucha, caballa, salmón...).
- Disminuir el consumo de carne rica en grasa, sustituyéndola por carne magra y preferiblemente por aves (sin piel) y conejo.
- Consumir diariamente lácteos y derivados preferiblemente con bajo contenido en grasa (semidesnatados y desnatados).
- Cocinar con aceite de oliva, evitando otras grasas como mantequilla, margarina, tocino...
- En vez de fritos, utilizar preferentemente formas de cocinado con pocas grasas como: hervir, asar, horno, al vapor, a la plancha y a la brasa.
- Evitar vísceras (higaditos, corazón, riñones, sesos...), embutidos, alimentos precocinados y bollería industrial.
- Disminuir el consumo de bebidas azucaradas.
- Disminuir el aporte de sal.

Sobre la actividad física

- Realizar actividad física regular, recomendándose 30 a 60 minutos al día, preferiblemente todos los días de la semana (II-2 y II-3).
- Disminuir el tiempo dedicado a la TV y videoconsola a menos de 2 h/día (II-2).

Estrategia individual

Cribado selectivo de niños y adolescentes con un riesgo aumentado de desarrollar una enfermedad cardiovascular en una edad temprana de la vida adulta.

Su objetivo es la identificación y el tratamiento de los niños y adolescentes con un riesgo aumentado de desarrollar una hipercolesterolemia en la vida adulta y, por tanto, con un mayor riesgo de coronariopatía.

Recomendaciones de cribado e intervención (figuras 1 y 2).

Tratamiento dietético

El objetivo del tratamiento dietético en niños y adolescentes es disminuir el contenido de grasa y colesterol para así bajar el colesterol y el LDL-c séricos elevados, aportando las calorías y los nutrientes necesarios para conseguir el adecuado crecimiento y el desarrollo propios de estas etapas de la vida.

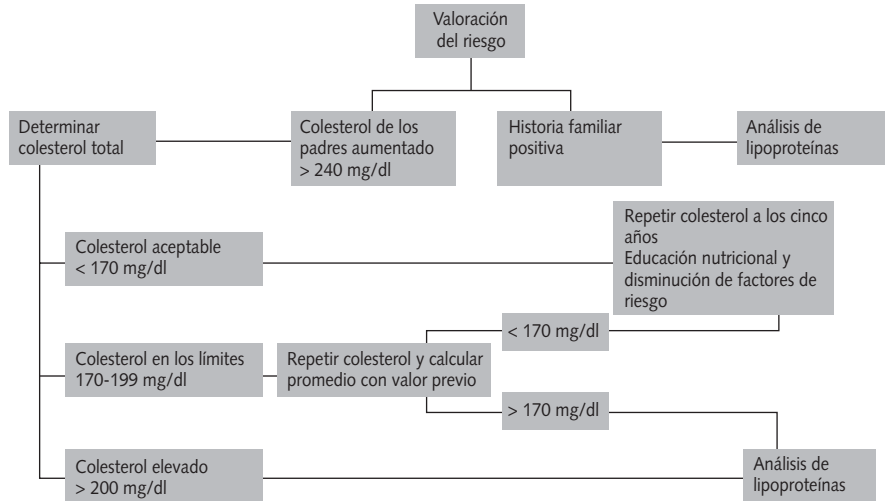
La dieta de fase I aconseja el mismo aporte de nutrientes recomendado para la población general: no más del 30% y no menos del 20% de calorías procedentes de la grasa total, menos del 10% de calorías totales procedentes de la grasa saturada, hasta un 10% de calorías procedentes de la grasa poliinsaturada y menos de 300 mg/día de colesterol.

La dieta de fase I está indicada para toda la población infantil, así como para aquellos niños con colesterol aceptable: (CT < 170 mg/dl, LDL-c < 110 mg/dl) y con colesterol límite (CT 170-199 mg/dl, LDL-c 110-129 mg/dl), y la dieta más restrictiva, de fase II, con menos del 7% de calorías totales procedentes de la grasa saturada y menos de 200 mg/día de colesterol, se recomienda para los niños y adolescentes con riesgo más alto (CT > 200 mg/dl, LDL-c > 130 mg/dl), si después de al menos tres meses con dieta de fase I no se consigue disminuir el LDL-colesterol (tabla IV).

Las dietas recomendadas de fase I y fase II (tabla V) son nutricionalmente adecuadas y seguras para niños y adolescentes⁷⁷⁻⁸¹. (Evidencia I y II-1.)

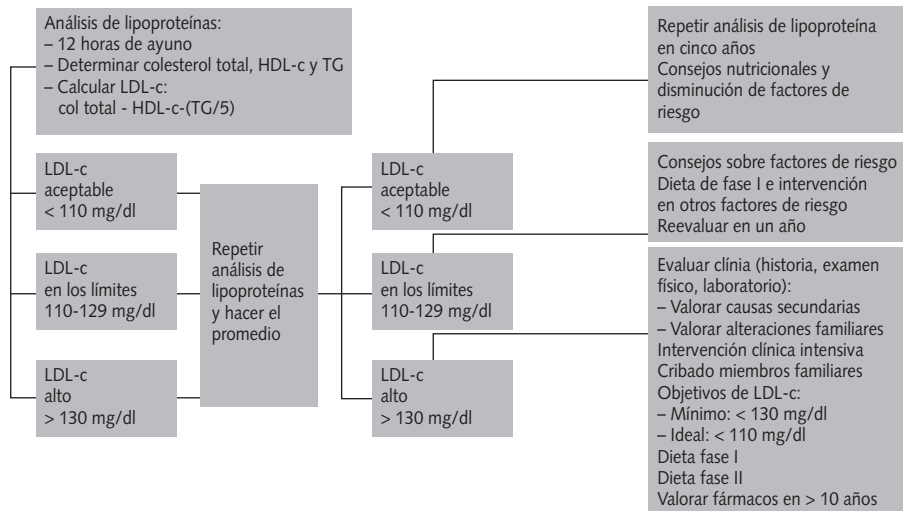
El tratamiento en niños siempre debe comenzar por recomendaciones dietéticas debido a que la dieta es un importante factor protector independiente para la enfermedad. Aunque el tratamiento nutricional puede conseguir una disminución del colesterol de un 6-20% (3-13% con la dieta de fase I y un 3-7% adicional con la dieta de fase II), en otros estudios⁸² los efectos hipolipemiantes de la dieta son más pobres y difíciles de mantener en el tiempo. Sin embargo, toda disminución conseguida en los niveles de colesterol disminuye el riesgo de ECV y favorece es-

Figura 1. Cribado de colesterol.



Tomado del National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents²¹

Figura 2. Cribado de lipoproteínas.



Tomado del National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents²¹

Tabla IV. Intervención dietética según colesterol total y LDL-c en niños y adolescentes con historia familiar de hipercolesterolemia o enfermedad cardiovascular prematura

Categoría	Colesterol total mg/dl	LDL-colesterol mg/dl	Intervención dietética
Aceptable	< 170	< 110	Recomendaciones dietéticas generales
Límite	170-199	110-129	Dieta fase I: intervención en otros factores de riesgo
Elevado	> 200	> 130	Dieta de fase I: dieta de fase II si fuera necesario

Tomado del National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents²¹

Tabla V. Dietas de fase I y fase II

Nutrientes	Dieta de fase I	Dieta de fase II
Grasas totales	Menos del 30% de calorías totales	Igual
Ac. grasos saturados	Menos del 10% de calorías totales	Menos del 7%
Ac. grasos poliinsaturados	Hasta un 10% de calorías totales	Igual
Ac. grasos monoinsaturados	Resto de calorías grasas totales	Igual
Colesterol	Menos de 300 mg/día	Menos de 200 mg/día
Carbohidratos	55% de calorías totales	Igual
Proteínas	15-20% de calorías totales	Igual
Calorías	Las necesarias para mantener el crecimiento y desarrollo normales	Igual

Tomado del National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents²¹

tilos de vida saludables; de ahí, la importancia actual de las recomendaciones dietéticas. En la tabla VI se muestran las recomendaciones dietéticas en niños con hiperlipemia, adaptadas de la pirámide alimentaria.

La estrategia alimentaria en la población infantil de 2 a 18 años, para que tenga éxito, debe basarse en consejos para conseguir cambios progresivos y

duraderos, ampliando los conocimientos del niño y de la familia sobre los distintos alimentos y su potencial riesgo aterogénico, respetando los gustos, las tradiciones culinarias y las formas de cocinado de cada comunidad y adaptando la dieta, en la medida de lo posible, para que pueda ser consumida por toda la familia. En este sentido, en España, hasta hace muy pocos años, se ha consu-

Tabla VI. Recomendaciones dietéticas en niños con hiperlipemia. Calorías y raciones diarias recomendadas por edad y sexo

Años de edad	2-3	4-5	6-8	9-10	11-13	14-15	16-18
Calorías[¶]	1.000 kcal	1.200 kcal	–	–	–	–	–
– Niño	–	–	1.400 kcal	1.600 kcal	1.800 kcal	2.200 kcal	2.400 kcal
– Niña	–	–	1.200 kcal	1.400 kcal	1.600 kcal	1.800 kcal	1.800 kcal
Grasa	30-35%	25-35%	25-35%	25-35%	25-35%	25-35%	25-35%
Grano[†]	3 oz	4 oz	–	5 oz	–	–	–
– Niño	–	–	5 oz	–	6 oz	7 oz	8 oz
– Niña	–	–	4 oz	–	5 oz	6 oz	6 oz
Vegetales	1 cup	1,5 cups	1,5 cups	–	–	–	–
– Niño	–	–	–	2 cups	2,5 cups	3 cups	3 cups
– Niña	–	–	–	1,5 cups	2 cups	2,5 cups	2,5 cups
Frutas	1 cup	1 cup	–	1,5 cups	1,5 cups	–	–
– Niño	–	–	1,5 cups	–	–	2 cups	2 cups
– Niña	–	–	1 cup	–	–	1,5 cups	1,5 cups
Leche[‡]	2 cups	2 cups	2 cups	3 cups	3 cups	3 cups	3 cups
Carne/judías[*]	2 oz	3 oz	–	–	5 oz	–	–
– Niño	–	–	4 oz	5 oz	–	6 oz	6,5 oz
– Niña	–	–	3 oz	4 oz	–	5 oz	5 oz

oz: onza = 30 g; **cup:** taza.

¶ Las recomendaciones calóricas están estimadas con un estilo de vida sedentario. El aumento de actividad física requiere un aumento adicional de calorías: de 0-200 kcal/día si la actividad física es moderada, y de 200-400 kcal/día si la actividad física es intensa.

† La mitad del grano debería ser grano entero.

‡ La leche recomendada es desnatada (excepto para niños menores de 2 años de edad). Si se sustituye por leche al 1%, 2% o leche entera, se añadirán, por cada taza, 19, 39 ó 63 kcal discretionales, de las cuales 1,3, 2,6 ó 4,6 son grasas saturadas.

***** Están incluidos dentro de este grupo: carne, judías secas, pollo, pescado, huevos y frutos secos. Se recomienda dentro de este grupo preferentemente el consumo de pescado, pollo sin piel, judías y frutos secos.

Adaptado de: Dietary Guidelines for Americans 2005⁷³, Mypyramid plan 2005¹⁰⁰, y Dietary Recommendations for children and adolescents, AHA¹⁰¹.

mido predominantemente la denominada dieta mediterránea, rica en verduras, frutas, legumbres, frutos secos, cereales, pescado y aceite de oliva, alta en fibra, ácidos grasos poliinsaturados y agentes antioxidantes, que la hacen una excelente dieta cardiosaludable; diver-

sos estudios^{83,84} han demostrado mejores resultados de la dieta mediterránea frente a la dieta hipograsa en la prevención de la ECV (evidencia I). La sustitución de los ácidos grasos saturados por mono- y poliinsaturados de la dieta mediterránea produce un mejor perfil lipí-

dico con disminución de CT y LDL-c, sin disminuir el HDL-c. Por ello, en nuestro medio, los objetivos de las dietas de fase I y fase II podrían conseguirse con la vuelta a los hábitos alimentarios de la dieta mediterránea. En la tabla VII y la figura 3 se detalla la pirámide alimentaria de la dieta mediterránea⁸⁵.

Tratamiento farmacológico

La decisión de tratamiento hipolipemiante en niños debe hacerse de forma individual, con una valoración completa previa de factores de riesgo, incluyendo colesterol y lipoproteínas, obesidad, HTA, tabaco, DM e inactividad física

junto con la historia familiar de ECV prematura.

Si a pesar del adecuado tratamiento dietético durante 6 meses-1 año persisten los niveles de colesterol elevados, según las recomendaciones del NECP81 está indicado el tratamiento farmacológico en niños a partir de los de 10 años de edad en los que persiste:

- LDL-c > 190 mg/dl
- LDL-c > 160 mg/dl en paciente con historia familiar de ECV prematura (< 55 años) o presencia de dos o más factores de riesgo de ECV.

Hasta el año 2002, los secuestradores de los ácidos biliares, la colestiramina y

Figura 3. Pirámide alimentaria de la dieta mediterránea.



Adaptado de: Oldways Preservation and Exchange Trust. Mediterranean Food Pyramid⁸⁵.

Tabla VII. Pirámide de los alimentos. Guía en hipercolesterolemia	
Alimentos	Tamaño de una ración
Pan, cereales, arroz y pasta	1 rebanada de pan (30 g) 1/2 panecillo
Preferiblemente cereales enteros o integrales	1 taza (30 g) (1 onza) de cereales para desayuno 1/2 taza de arroz o pasta cocidos
Verduras	1 taza de verduras crudas de hoja 1 taza de otras verduras cocidas o crudas cortadas 1/2 taza de patatas
Frutas	1 pieza de fruta de tamaño mediano 1/2 taza de zumo de frutas 1/2 taza de fruta cortada, cocida o enlatada
Carne, aves, pescado, judías secas, huevos y frutos secos	60-90 g (2-3 onzas) de carne magra, aves o pescado cocinados 120 g de carne magra, aves o pescado crudos 1/2 taza de legumbres guisadas 1 huevo 15-30 g de frutos secos (nueces, almendras, avellanas, pipas de girasol)
Lácteos	1 taza o vaso de leche semidesnatada o desnatada 1 taza o vaso de yogur desnatado 45 g de queso fresco 60 g de queso procesado bajo en grasas
Grasas y aceites Calorías discretionales	3-5 cucharaditas de aceite vegetal (oliva, maíz, girasol, soja) 2 cucharaditas de margarina dietética (libre de grasas trans) 1 cucharadita de arreglo de ensalada 2 cucharaditas de mayonesa * preferiblemente en forma de ac grasos poliinsaturados y monoinsaturados (pescado, frutos secos y aceites vegetales)
30 a 60 minutos de ejercicio físico diario	

el colestipol, eran los únicos fármacos aprobados en niños para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

En febrero de 2002, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de lovastatina en pacientes pediátricos. Actualmente (2005), la FDA⁸⁶ tiene aprobado el uso de lovastatina, simvastatina,

pravastatina y atorvastatina asociado a la dieta para reducir el CT, LDL-c y apo-B en chicos adolescentes y chicas con al menos un año postmenarquia, de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota, con indicaciones para su uso pediátrico basadas en las recomendaciones del NECP.

Con relación a las recomendaciones del NECP para comenzar el tratamiento farmacológico, habría que tener en cuenta que el panel de expertos enfatiza el nivel sérico de CT y LDL-c más que el tipo de hipercolesterolemia, el tiempo de aparición o la presencia de factores de riesgo adicionales; sin embargo, aunque algunos factores de riesgo pueden ser aparentes, como el sexo masculino, la historia familiar positiva y los niveles elevados de LDL-c, otros factores pueden sólo hacerse evidentes en una etapa tardía de la infancia y adolescencia, como el tabaco, el sobrepeso o la dislipemia, y otro tercer grupo de factores de riesgo podría ser desconocido antes de la segunda o tercera década de la vida, como la DM o la HTA.

Basándose en estos datos, Ose y Tonsstad⁸⁷ proponen una clasificación de categorías de riesgo en niños y adolescentes teniendo en cuenta los niveles de CT, el sexo y los antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz en familiares de primer o segundo grado, en riesgo bajo, moderado y alto, y aconsejando tratamiento farmacológico sólo para los niños de riesgo alto y algunos niños de riesgo moderado, cuyo diagnóstico suele corresponder a una hipercolesterolemia familiar o una hiperlipemia familiar combinada. Así, se puede comenzar con un trata-

miento farmacológico de forma precoz en niños y adolescentes de alto riesgo y retrasar el tratamiento farmacológico por encima de los 18 años en aquellos niños de bajo riesgo (tablas VIII y IX).

Efectividad de las recomendaciones

Aunque las estrategias poblacional e individual son complementarias, tienen distinto grado de efectividad.

En la estrategia poblacional, el efecto deletéreo del comportamiento alimentario y de los estilos de vida más que la predisposición genética son las causas más importantes y más modificables en la disminución de la mortalidad por enfermedad cardiovascular. Los estudios epidemiológicos han mostrado consistentemente que las personas con estilos de vida saludables y pocos factores de riesgo tienen riesgo más bajo de enfermedad cardíaca a lo largo de su vida y que los cambios en los comportamientos, como la reducción del tabaquismo y de las concentraciones de colesterol por cambios en la dieta, son responsables del 54% de la disminución de mortalidad por enfermedad cardiovascular en las últimas décadas. Por tanto, la estrategia poblacional, que tiene como objetivo prevenir el comienzo de los factores de riesgo, es una prevención primordial, ya que esta estrategia no sólo previene

Tabla VIII. Clasificación de categorías de riesgo en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar. Modificado de Ose y Tonstad⁹⁷

Riesgo	Colesterol total mg/dl	AF de cardiopatía isquémica prematura*
Bajo	205-269	No AF
	270-380	Niña y AF sólo en varones Niña y no AF
Moderado	205-269	Niño y AF
	270-380	Niña y AF sólo en mujeres
	> 380	Niño y no AF Niña y no AF
Alto	> 270	AF
	> 380	Niño y no AF

*Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica prematura: enfermedad coronaria en varones antes de los 40 años y en mujeres antes de los 50 años en familiares de primer y segundo grado.

Tabla IX. Tratamiento farmacológico en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar en función de las categorías de riesgo (modificado de Ose y Tonstad⁹⁷)

Riesgo	Sexo	7-11 años	12-14 años	15-18 años
Bajo	Niños	-	-	Sí
	Niñas	-	-	Sí
Moderado	Niños	+/-	Sí	Sí
	Niñas	-	-	Sí
Alto	Niños	Sí	Sí	Sí
	Niñas	-	Sí	Sí

el primer infarto o el accidente cerebrovascular sino también los gastos y las secuelas que se derivarían de éstos; por ello, todos los niños y adolescentes pueden beneficiarse de la dieta recomendada baja en grasas y colesterol y de la práctica de ejercicio físico regular. (Evidencia II-2 y II-3, recomendación B.) Estas recomendaciones están tanto más justificadas puesto que disminuyen el

riesgo de enfermedad cardiovascular sin tener efectos adversos.

Sin embargo, para que estos cambios sean efectivos son necesarias campañas comunitarias con implicación de todos los colectivos que forman parte de la comunidad: colegios, profesionales de la salud, industria alimentaria, medios de comunicación, comunidades religiosas y autoridades sanitarias^{88,89}.

En la estrategia individual, en el momento actual no se recomienda el cribado universal a toda la población infantil. Las distintas guías recomiendan una aproximación de alto riesgo: detección selectiva de niños y adolescentes con mayor riesgo de hipercolesterolemia y de enfermedad cardiovascular (nivel de evidencia II-2 y II-3, fuerza de recomendación I) debido a que no hay aún suficiente evidencia científica sobre qué niveles de colesterol en niños son predictores de una hipercolesterolemia en la edad adulta ya que no todos los niños con colesterol aumentado presentarán una hipercolesterolemia de adultos y esto llevaría a etiquetar de hipercolesterolémicos a muchos niños que de adultos no lo serán, provocando una ansiedad injustificada en niños y padres. Por ello, con los conocimientos actuales, sólo en la hipercolesterolemia familiar, debido al alto riesgo de enfermedad cardiovascular prematura, está justificada la necesidad del cribado.

Por otra parte, en el momento actual, no hay suficientes datos que avalen que el tratamiento de la hipercolesterolemia iniciado en la infancia mejore los resultados del tratamiento iniciado posteriormente en la vida adulta.

Anexo 1. Estrategia de búsqueda de la información

En las siguientes bases de datos:

- Medline/PubMed
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Cochrane Controlled Trials Register (CCTR)
- Center Diseases Control (CDC)
- American Academy of Pediatrics
- American Medical Association
- Evidence Based Medicine

En los siguientes buscadores:

- SumSearch
- Trip Database
- PubMed

Descriptor:

- Descriptores de grupo de edad: Adolescent, Child, Infant
- Descriptores del problema de salud: Cardiovascular disease, Arteriosclerosis, Cholesterol, Lipid, Hyperlipidemia, Dyslipemia
- Descriptores de la intervención: Risk factors, Prevention and control, Health promotion, Recom-

- mendations, Etiology, Genetics, Diagnosis, Diet, Exercise, Therapy
- Descriptores de tipo de publicación: Guideline, Clinical trials, Meta-analysis, Review systematic

Método para evaluar la calidad y la fuerza de la evidencia:

- Canadian Task Force on Preventive Health Care

Anexo 2. Direcciones de internet consultadas

- American Academy of Pediatrics (AAP): www.aap.org/compmeds/intex.html
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI): www.icsi.org/index.asp
- Bright Futures: www.brightfutures.org
- Canadian Task Force on Preventive Health Care: www.ctfphc.org/
- U.S. Preventive Services Task Force: www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm
- U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services: www.ahrq.gov/clinic/cps3dix.htm
- Canadian Paediatric Society: www.cps.ca/english/index.htm
- American Heart Association: www.americanheart.org
- National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) National Cholesterol Education Program: www.nhlbi.nih.gov/about/ncep
- National Institutes of Health: www.nih.gov
- American Medical Association: www.ama-assn.org/

Bibliografía

1. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular disease mortality in Europe. Task Force on the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J.* 1997;18:1231-48.
2. Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC).

Guía de Prevención Cardiovascular en Atención Primaria. Madrid: SemFYC; 2003.

3. National Center for Health Statistics, Center for Disease Control. Leading Causes of Death, 1980-1998. [consultado el 06/09/2005]. Disponible en www.cdc.gov/nchs/data/dvs/lead1900_98.pdf

4. Ernst ND, Sempos CT, Briefel RR, Clark MB. Consistency between US dietary fat intake and serum total cholesterol concentrations: the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Am J Clin Nutr.* 1997;66:S965-72.

5. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. [consultado el 06/09/2005]. Disponible en www.ine.es/inebase/menu3_soc.htm#8
6. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:606-12.
7. Plaza I, Villar F, Mata P. Control de la colesterolesmia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:815-37.
8. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerosis lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis*. 1989;9 (Suppl 1):119-32.
9. Newman WP, Wattigney W, Berenson GS. Autopsy studies in United States children and adolescents. Relationship of risk factors to atherosclerosis lesions. *Ann NY Acad Sci*. 1991;623:16-25.
10. Mouratidis B, Vaughn Neil EF, Gilday DL. Detection of silent coronary artery disease in adolescents and young adults with familial hypercholesterolemia by single-photon emission computed tomography thallium-201 scanning. *Am J Cardiol*. 1992;70:1109-12.
11. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to lipoprotein(a) level. *J Clin Invest*. 1994;93:50-5.
12. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland Bugge E. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and controls. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:984-91.
13. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentration and smoking: a preliminary report from the Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA*. 1990; 264:3018-24.
14. Newman III WP, Freedman DS, Voors AW. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1986;314: 138-44.
15. Cresanta JL, Srinivasan SR, Weber LS. Serum lipid and lipoprotein cholesterol grids for cardiovascular risk screening of children. *Am J Dis Child*. 1984;138:379-87.
16. La Rosa JC, Hunninghake D, Bush D. The cholesterol facts: a summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease: a joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 1990;81:1721-33.
17. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Mortality rates after 10.5 years for participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial: findings related to a prior hypotheses of the trial. *JAMA*. 1990;263:1795-801.
18. Randomized trial of cholesterol lowering in 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
19. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
20. Knuiman JT, West CE, Katan MB, Hautvast JG. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol levels in population differing in fat and carbohydrate intake. *Arteriosclerosis*. 1987;7:612-9.
21. Knuiman JT, Westenbrink S, Van der Heyden L. Determinants of total and high density lipoprotein cholesterol in boys from Finland, the Netherlands, Italy, the Philippines and Ghana

with special reference to diet. *Hum Nutr Clin.* 1983;37:237-54.

22. National Center for Health Statistics-National Heart, Lung, and Blood Institute Collaborative Lipid Group. Trends in serum cholesterol levels among US adults aged 20 to 74 years: data from the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1980. *JAMA.* 1987;257:937-42.

23. Connor SL, Artud Wild SM, Classick Kohn CJ, Connor WE. The cholesterol / saturated fat index: an indication of the hypercholesterolaemic and atherogenic potential of food. *Lancet.* 1986;1:1229-32.

24. Fernández San Juan PM. Study of isomeric trans-fatty acids content in comercial Spanish food. *Int J Food Sci Nutr.* 1996;47:399-403.

25. Sanjurjo Crespo P. Atherogenic and trombotogenic effects of saturated and trans fats. *Pediatrics.* 2004;24:331-6.

26. Enríquez I, González-Quijano A, Ollero R, Iglesias M, Rodríguez MA, Grado MA, y cols. Ácidos grasos trans y nutrición. *Endocrinol Nutr.* 2003;50:317-23.

27. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein levels in healthy subjects. *N Engl J Med.* 1990;327:480-1.

28. Sacks FM, Katan M. Randomised clinical trials on the effects of dietary fats and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2002;113:S9-12.

29. Jenking DJA, Kendall CWC, Angustin LSA, Vukan V. High complex carbohydrate or lent carbohydrate foods? *Am J Med.* 2002;113(9B):S30-7.

30. Djousse L, Arnett DK, Coon H, Province MA, Moore LL, Ellison RC. Fruit and vegetables consumption and LDL cholesterol: The National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:213-7.

31. 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;103:1175-82.

32. Pate RR, Prat M, Blair SN. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA.* 1995;273:402-7.

33. American Academy of Pediatrics. How much activity do youth get? A quantitative review of heart-rate measured activity. *Pediatrics.* 2001;108:e44.

34. General Physical Activities Defined by Level of Intensity. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Nutrition and Physical Activity. Promoting Physical activity: a guide for community action. [consultado el 30/07 /2005]. Disponible en www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/physical/pdf/PA-Intensity-table-2-1.pdf

35. Dietary Guidelines for Americans 2005. Chapter 4: Physical Activity. [consultado el 30/07/2005]. Disponible en www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/document/pdf/chapter4.pdf

36. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Nutrition and physical activity. Are there special recommendations for young people? [consultado el 30/07/2005]. Disponible en: www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/physical/recommendations/young.htm

37. Canadian Paediatric Society. Position Statement (HAL 2002-01). Healthy active living for children and youth. *Paediatr Child Health.* 2002; 7:339-45.

38. Committee on Sports Medicine and Fitness and Committee on School Health. Physical fitness and activity in schools. *Pediatrics*. 2000; 105:1156-7.
39. Sothorn MJ, Loftin M, Suskind RM. The health benefits of physical activity in children and adolescents: implications for chronic disease prevention. *Eur J Pediatr*. 1999;158:271-4.
40. Plaza I, Mariscal RP, Muñoz MT. Estudio de Fuenlabrada: hábito tabáquico en niños y adolescentes. *Rev Esp Cardiol*. 1990;43:432-7.
41. Sandkamp M, Funke H, Schulte H. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age. *Clin Chem*. 1990;36:20-3.
42. De Simone M, Verrotti A, Cappa M, Iughetti L, Di Cesare E, Palumbo M, et al. Lipoprotein (a) in childhood: correlations with family history of cardiovascular disease. *J Endocrinol Invest*. 2003;26:414-9.
43. Dirisamer A, Widhalm K. Lipoprotein (a) as a potent risk factor for early cardiovascular disease. *Acta Paediatr*. 2002;91:1313-7.
44. Glowinska B, Urban M, Koput A. Cardiovascular risk factors in children with obesity, hypertension and diabetes: lipoprotein (a) levels and body mass index correlate with family history of cardiovascular disease. *Eur J Pediatr*. 2002;161:511-8.
45. Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apo E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:1250-5.
46. Garcés C, Benavente M, Lasunción MA, Ortega H, Nájera G, De Oya M. Gender-specific effects of apo E genotype on plasma lipid levels in a population-based sample of 6-7-year-old children in Spain. *Acta Paediatr*. 2002;91:1039-43.
47. Garcés C, Benavente M, Ortega H. Influence of birth weight on the Apo E genetic determinants of plasma lipid levels in children. *Pediatr Res*. 2002;52:873-8.
48. Booth G, Wang E, with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocystinemia for the prevention of coronary artery disease events. *CMAJ*. 2000;163:21-9.
49. Casanueva V, Cid X, Cancino M, Borzone L, Cid L. Serum homocysteine in children and adolescents. Relation with family history of cardiovascular disease. *Rev Med Chil*. 2003;131:997-1002.
50. Laskwska Klita T, Szymczak E, Radomska B. Serum homocysteine and lipoprotein (a) concentrations in hypercholesterolemic and normocholesterolemic children. *Clin Pediatr*. 2001;40: 149-54.
51. Osganian S, Stampfer M, Spiegelman D, Rimm E, Cutter J, Feldman H. Distribution of factors associated serum homocysteine levels in children. *Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health (CATCH)*. *JAMA*. 1999;281:1189-96.
52. Gillum RF. Distribution of total serum homocysteine and its association with parental history and cardiovascular risk factors at ages 12-16 years: the Third National Health And Nutrition Examination Survey. *Ann Epidemiol*. 2004;14:229-33.
53. Lorenzatti A, Guzmán L, Cuneo C. Nuevos factores de riesgo cardiovascular. *Rev Fed Arg Cardiol*. 1999;28:539-44.
54. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1368-77.
55. Páramo JA, Rodríguez JA, Orbe J. Fibrinógeno, vieja proteína hemostática con nueva función: marcador no invasivo de aterosclerosis subclínica. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:790-4.

56. Páramo JA, Beloqui O, Roncal C, Benito A, Orbe J. Validation of plasma fibrinogen as a marker of carotid atherosclerosis in subjects free of clinical cardiovascular disease. *Haematologica*. 2004;89:1226-31.
57. Isasi CR, Starc TJ, Tracy RP, Deckelbaum R, Berglund L, Shea S. Inverse association of physical fitness with plasma fibrinogen level in children: the Columbia University BioMarkers Study. *Am J Epidemiol*. 2000;152:212-8.
58. Geiss HC, Parhofer KG, Schwandt P. Parameters of childhood obesity and their relationship to cardiovascular risk factors in healthy pre-pubescent children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:830-7.
59. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363-9.
60. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Baallam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2000;149:139-50.
61. Isasi CR, Deckelbaum RJ, Tracy RP, Starc TJ, Berglund L. Physical fitness and C-reactive protein level in children and young adults: the Columbia University BioMarkers Study. *Pediatrics*. 2003;111:332-8.
62. Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, et al. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1323-8.
63. Burke GL, Savage PJ, Sparfka JM, Selby JV, Jacobs DR, Perkins LL, et al. Relation of risk factors levels in young adulthood to parental history of disease. The CARDIA study. *Circulation*. 1991;84:1176-81.
64. Morrison JA, Sprecher DL, Barton BA, Wlaclawiw MA, Daniels SR. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white boys. *J Pediatr*. 1999;135:458-64.
65. Díaz JJ, Málaga I, Argüelles J, Diéguez MA, Vijande M, Málaga S. Agrupamiento de factores de riesgo cardiovascular en hijos obesos de padres con hipertensión esencial. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:238-43.
66. Tojo R, Leis R, Cabanas P. Agregación familiar y nutrición: factores genéticos y ambientales. *An Esp Pediatr*. 1998;119:169-73.
67. Muhonen LE, Burns TL, Nelson RP, Lauer RM. Coronary risk factors in adolescents related to their knowledge of familial coronary heart disease and hypercholesterolemia: the Muscatine Study. *Pediatrics*. 1994;93:444-51.
68. Lauer RM, Clarke WR. Use of cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia: the Muscatine Study. *JAMA*. 1990;264:3034-8.
69. Rice T, Vogler GP, Laskarzewski PM, Perry TS, Rao DC. Familial aggregation of lipids and lipoproteins in families ascertained through random and non-random probands in the Stanford Lipid Research Clinics Family Study. *Am J Med Genetics*. 1991;39:270-7.
70. Freedman DS, Myers T, Sell K. Tracking of serum cholesterol levels in a multiracial sample of preschool children. *Pediatrics*. 1992;90:80-6.
71. Stuhldreher WL, Orchard TJ, Donahue NP, Kuller LH. Cholesterol screening in childhood; sixteen-year beaver county lipid study experience. *J Pediatr*. 1991;119:551-6.
72. Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*. 1991;133:884-99.
73. United States Department of Agriculture and Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans 2005. [consultado]

tado el 10/09/2005]. Disponible en www.healthier.gov/dietaryguidelines

74. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) 2001. US Department of Health and Human Services. Nutrición para niños y adolescentes. La importancia de la leche. [consultado el 10/09/2005]. Disponible en www.nichd.nih.gov/Milk/Milk_Matters_Spanish.pdf

75. American Heart Association. Eating Plan for Healthy Americans. [consultado el 10/09/2005]. Disponible en www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=1085

76. Canadian Paediatric Society. Office of Nutrition Policy and Promotion. Canada's Food Guide to Healthy Eating. [consultado el 10/09/2005]. Disponible en www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/onppppn/food_guide_rainbow_e.html

77. The Writing Group for the DISC collaborative research group. Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated LDL lipoprotein cholesterol. *JAMA*. 1995;273:1429-35.

78. Ballew C, Kuester S, Dietz W. Nutrient intakes and dietary patterns of young children by dietary fat intakes. *J Pediatr*. 2000;136:181-7.

79. Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, Van Horn LL, Kwiterovich Jr. PO, Simons-Moron DG, et al. DISC Collaborative Research Group. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven year result of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics*. 2001;107:256-64.

80. Yu Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:632-46.

81. Talvia S, Lagstrom H, Rasanen M, Salmiinen M, Rasanen L, Salo P, et al. A randomized intervention since infancy to reduce intake of saturated fat: calorie (energy) and nutrient intakes up the age of 10 years in the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:41-7.

82. Laurer RM, Obarzanec E, Hunsberger SA, Van Horn L, Hartmuller VW, Barton BA, et al. Efficacy and safety of lowering dietary intake of total fat, saturated fat, and cholesterol in children with elevated LDL cholesterol: the Dietary Intervention Study in Children. *Am J Clin Nutr*. 2000;72 (suppl):S1332-42.

83. Longieril M, Salen P, Mantin JL. Mediterranean diet, traditional risk factors and rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final Report of the Lyon. Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779-85.

84. Renaud S, Longieril M, Delaye J, Guidollet J, Jacquard F, Mamelle N, et al. Cretan Mediterranean diet for prevention of coronary heart disease. *Am Clin Nutr*. 1995;61(suppl):S1360-7.

85. Oldways Preservation and Exchange Trust. Mediterranean Food Pyramid. [consultado el 10/09/2005]. Disponible en http://oldwayspt.org/pyramids/med/p_med.html

86. FDA. Safety-related drug labeling changes. [consultado el 11/09/2005]. Disponible en www.fda.gov/medwatch/safety.htm

87. Ose L, Tonstad S. The detection and management of dyslipidaemia in children and adolescents. *Acta Paediatr*. 1995;84:1213-5.

88. Task Force on Community Preventive Services. Introducing the guide to community preventive services: methods, first recommendations and expert commentary. *Am J Prev Med*. 2000;18:1-142.

89. Pearson TA, Bazzarre TL, Daniels SR. American Heart Association Guide for Improving Car-

diovascular Health at the Community Level. A Statement for Public Health Practitioners, Healthcare Providers, and Health Policy Makers From the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science. *Circulation*. 2003;107:645-51.

90. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Health Care guideline: lipid screening in children and adolescents. 8 ed. June 2004. [consultado el 01/09/2005]. Disponible en www.icsi.org

91. National Guideline Clearinghouse (NGC). Lipid screening in children and adolescents. [consultado el 10/09/2005]. Disponible en www.guideline.gov

92. American Association of Clinical Endocrinologists. AACE medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of dyslipemia and prevention of atherogenesis. *Endocr Pract*. 2000;6:162-213.

93. National Guideline Clearinghouse (NGC). AACE medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of dyslipemia and prevention of atherogenesis. [consultado el 10/09/2005]. Disponible en www.guideline.gov

94. National Cholesterol Education Program. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics*. 1992;89(suppl):S525-84.

95. American Academy of Pediatrics. Cholesterol in childhood. Committee on nutrition. *Pediatrics*. 1998;101:141-7.

96. Williams CL, Chairman MPH, Hayman L. 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. *Circulation*. 2002;106:143-60.

97. Kavey RW, Daniels SR, Lauer RM. American Heart Association Guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *J Pediatr*. 2003;142:368-72.

98. Finnish Medical Society Duodecim. Diagnosis and treatment of childhood hypercholesterolaemia. In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine. Helsinki: Duodecim Medical Publications Ltd.; 2005.

99. Plaza Pérez I y Grupo de Expertos de las Sociedades Españolas de Arterioesclerosis, Cardiología, Pediatría, Nutrición y Medicina Preventiva. Informe sobre el colesterol en niños y adolescentes españoles. *Clin Invest Arteriosclerosis*. 1991;3:47-66.

100. Mypyramid Plan. [consultado el 15/12/2005]. Disponible en <http://Mypyramid.gov>

101. Gidding S, Dennison B, Birch L, Daniels S, Gilmana M, Lichtenstein A, et al. Dietary recommendations for children and adolescents. A guide for practitioners. Consensus Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2005;112:2061-75.

