

# TERAPIA CON DROGAS EN ANOMALÍAS LIPIDICAS DE ALTO RIESGO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

DECLARACIÓN DE LA CIENCIA DE LA AHA ATEROSCLEROSIS, EN HIPERTENSIÓN Y OBESIDAD EN EL COMITÉ DE LA JUVENTUD, CONSEJO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA JUVENTUD, CONSEJO DE ENFERMERÍA CARDIOVASCULAR

*Circulation 2007; 115; 1948-1967*

Dra. María La Point\*

Existe evidencia de asociación de anomalías de lípidos con aterosclerosis temprana, así como ensayos del uso de estatinas en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar o severa hipercolesterolemia y recomendaciones para seleccionar, iniciar, monitorear y mantener el uso de hipolipemiantes.

En adultos hay grandes avances en el uso de drogas para prevenir y tratar la enfermedad aterosclerótica (ATC) cardiovascular, proceso que se inicia en la niñez, es progresivo y se incrementa si se asocia a anomalías de los lípidos. La prevalencia de anomalías de lípidos en niños esta en incremento así como la tendencia a la obesidad y el síndrome metabólico en un estrato de la población, pudiendo convertirse en un riesgo de enfermedad cardiovascular prematuro.

Es prioritario para el pediatra conocer el desarrollo de la enfermedad ATC, para revertir esta tendencia seleccionando los individuos con extrema anomalía lipídica o con factores de riesgo, detectar estos factores en quienes habría mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en edad temprana y decidir a quienes las drogas hipolipemiantes podrían beneficiar.

El propósito de este artículo(1) es examinar el proceso ATC en niños y su relación con anomalías lipídicas. La importancia de identificar y tratar niños con niveles elevados de factores de riesgo ya ha sido demostrada. La AHA ha descrito los aspectos macro y microscopico del desarrollo de la ATC.(2,3)

## Estudios Patológicos

Existen múltiples estudios que muestran que este proceso se inicia en la niñez. El entendimiento de los estadios tempranos de la enfermedad y el desarrollo de la ATC ha sido obstaculizado por falta de métodos sencillos, no invasivos para medir la presencia y progresión de las

lesiones ATC. La investigación ha dependido de estudios de autopsias de sujetos que murieron accidentalmente o en combate. Mc Namara et al(5) en 105 soldados muertos en Vietnam (media 22 años), encontró 45% con alguna evidencia de ATC coronaria, 5% era severa. La limitación del estudio es que no se conocían los factores de riesgo en los sujetos.

PDAY (Pathobiological Determinantes de Aterosclerosis en la Juventud) en un estudio multicéntrico encontró que los factores de riesgo cardiovascular, como elevación de niveles de colesterol y la presión arterial se relacionaban con la medida de estrías grasas y placas fibrosas en las arterias de estos jóvenes(6, 7). McMahan et al(8) obtuvo una ecuación de predicción utilizando múltiples factores de riesgo tradicionales que predicen con precisión lesiones ATC avanzadas en autopsias de adultos jóvenes. El enfoque actual de la estratificación de riesgo en adultos puede ser un complemento útil para guiar la detección y las recomendaciones para el tratamiento en la juventud.

El Bogalusa Heart Study (BHS) estudio epidemiológico, colecciona gran cantidad de información de factores de riesgo cardiovascular durante la infancia incluye estudios patológicos(9). Los individuos que murieron de accidente u homicidio y habían sido estudiados previamente como parte del BHS fueron a necropsia. Encontraron que la prevalencia y extensión de la superficie de las estrías grasas en las arterias coronarias se incrementaba con la edad, así como la prevalencia de placas fibrosas. Hallaron estrías de grasa en 50% de los niños y 85% en adultos jóvenes. La prevalencia de placas fibrosas fue 8% en niños y 69% en adultos jóvenes(9,10). La extensión de las lesiones ATC estuvieron significativamente relacionados con niveles elevados de colesterol total, triglicéridos, presión arterial, e índice de masa corporal durante la infancia mostrándose el riesgo exponencial con el incremento del número de factores de riesgo (Fig 1) (9,10). Tuzcu et al(11) estudiaron las coronarias de receptores

---

(\*): Jefe del Servicio de Cardiología. Instituto de Salud del Niño. Profesor permanente UNMSM

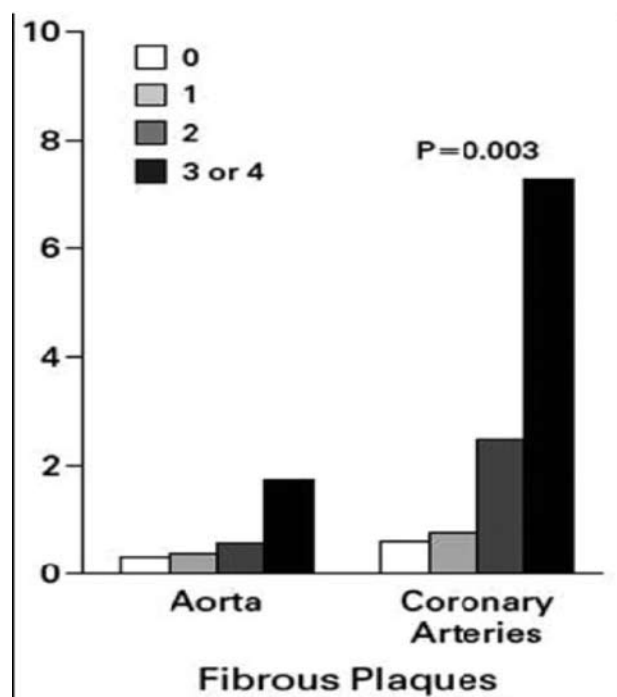


Fig 1. Efecto de los múltiples factores de riesgo en la extensión de la aterosclerosis en aorta y arterias coronarias en niños y adultos jóvenes. Los valores mostrados son el porcentaje de la cobertura de la superficie de la intima con placas fibrosas en sujetos con 0, 1, 2, 3 o 4 factores de riesgo. Reproducido de Berenson et al (10) con permiso de Massachusetts Medical Society. Copyright 1998

transplantados usando ultrasonido intravascular 01 mes después del transplante. El promedio de edad de los donantes fue 33 +/- 13 años. La prevalencia de lesiones ATC en los corazones donados varió de 17% en los donantes < 20 años a 85% en >50 años.

Napoli et al(12) identificaron lesiones ATC en fetos post mortem nacidos de madres hipercolesterolémicas; mostraron en autopsias de lactantes < 3 meses y niños jóvenes, que el compromiso de la extensión en aorta abdominal con lesión ATC fue mucho mayor y se incrementaba más rápidamente con la edad en quienes nacían de madres hipercolesterolémicas, a pesar de niveles de lípidos normales en los niños. Sugiriendo que la exposición pasiva en útero al ambiente hiperlipidémico había programado a estos niños a ATC acelerada.

Estos datos sugieren que el proceso ATC comienza en la infancia. Las lesiones progresan a fibrosis de la placa, ocurre precozmente en la adolescencia y aumenta en prevalencia y severidad en la edad adulta.

Es claro que las anomalías lipídicas están asociadas con este proceso y sinergizan múltiples factores de riesgo(8), se sugiere que el tratamiento agresivo de las anomalías lipídicas podría prevenir o enlentecer la progresión de ATE.

### Estudios en vivo

Los estudios patológicos son útiles pero limitados por la baja mortalidad de la población pediátrica y la viabilidad y grado de rigor con que los factores de riesgo pueden ser evaluados.

Se ha usado el ultrasonido para estudiar el engrosamiento de la intima-media en zonas estandarizadas en las carótidas como indicador de compromiso ATE vascular. No solo son los factores de riesgo en la niñez asociados con engrosamiento de la intima-media en la carótida(13) sino la carga acumulativa de factores de riesgo como incremento de LDL que ayudan a predecir el engrosamiento de la intima-media aun en adolescentes saludables (14).

Este incremento del engrosamiento visto en niños normales con hipercolesterolemia familiar, podría estar mediado por los factores de riesgo tradicionales como LDL y HDL y otros no tradicionales como la apolipoproteína B, fibrinogeno, homocisteína,(17) y niveles de inflamación como proteína-C reactiva(PCR)(18). Se ha encontrado engrosamiento de la intima-media en carótida de adolescentes con historia familiar de infarto de miocardio prematuro(19).

El ultrasonido evalúa funcionalidad de las arterias, incluyendo propiedades mecánicas(rigidez y distensibilidad) y propiedades de adaptación (vasomotilidad o dilatación), en respuesta a estímulos provocativos. En niños con altos factores de riesgo también se ha hallado deterioro de esta función. Los niños con hipercolesterolemia familiar tienen incremento de la rigidez de las carótidas independientemente de la presión arterial (20)

Se han visto anomalías funcionales en niños hiperlipidémicos, sin hipercolesterolemia familiar, con reportes de una relación inversa entre LDL, PCR y la distensibilidad de la arteria braquial(18,21). Aun pequeños incrementos dentro de los rangos normales en la presión arterial lleva a disminución de la distensibilidad braquial en adolescentes y adultos jóvenes normotensos(22).

### Guías actuales para despistaje y manejo de las Anormalidades de las lipoproteínas en niños y adolescentes

Las Guías Pediátricas actuales son basadas en un reporte consensuado originalmente publicado en 1992 por el National Cholesterol Education Program (NCEP) de un panel de expertos en niveles sanguíneos de Colesterol en Niños y adolescentes(32), examinaron evidencias de laboratorio, clínicas, patológicas y epidemiológicas en niños y en adultos, para desarrollar las guías sobre una base racional, encontrando que había una fuerte relación entre los niveles elevados de LDL(1) y el desarrollo de enfermedad coronaria en adultos(2) y existía una creciente evidencia patológica de los estudios

en autopsias en niños y adolescentes con historia familiar que han mostrado tener algún valor predictivo en identificar niños y adolescentes con elevadas cifras de colesterol, particularmente niveles altos de LDL. (3)

Para disminuir el colesterol elevado en niños y adolescentes, el panel recomienda dos estrategias: un enfoque poblacional: tratar de cambiar los niveles de colesterol y un enfoque individual: realizar despistajes para identificar individuos con niveles LDL elevados quienes necesitarían monitoreo y manejo más amplio. La piedra angular es recomendar a los niños saludables >02 años adoptar dietas restringidas en colesterol y grasas, con apropiado número de calorías que garantice crecimiento y desarrollo adecuados y mantener peso corporal adecuado. Se recomienda una ingesta diaria promedio de  $\leq 10\%$  del total calorías a partir de grasas saturadas,  $\leq 30\%$  en grasa total y  $< 300$  mg/d de colesterol.

No se recomienda despistaje universal por varias razones. En adultos fue imperfecta. Podría llevar a etiquetar a niños como tener “una enfermedad”. En niños que no tienen riesgo familiar alto, podría esperarse hasta que sean adultos para iniciar un tratamiento. El panel recomienda como prudente iniciar el tratamiento en edad temprana, en niños de alto riesgo por historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura y/o padres hipercolesterolémicos. El despistaje debe ser selectivo. Se hace diagnóstico de historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura si tienen un padre o abuelo  $< 55$  años de edad con pruebas de ATC coronaria, enfermedad vascular periférica o cerebrovascular, que tuviera un procedimiento de arteria coronaria, o infarto de miocardio o muerte súbita cardíaca. A estos niños debiera analizarse lipoproteínas en ayunas. Los niños y adolescentes sin tales antecedentes familiares, pero con un padre con historia de niveles altos de colesterol en sangre ( $\geq 6.2$  mmol/L; 240 mg/dL) deben medir su colesterol total. Si el colesterol total del niño está en el borde superior (4,4 a 5,2 mmol/L; 170 a 200 mg/dL), debe repetirse el dosaje de colesterol. Si el promedio de colesterol es  $\geq 4.4$  mmol/L ( $\geq 170$  mg/dL), debe realizarse un análisis de lipoproteína en ayuno. Si el nivel inicial de colesterol total es elevado ( $\geq 5.2$  mmol/L;  $\geq 200$  mg/dL), se recomienda un análisis de lipoproteína en ayuno.

Siempre que se realiza un análisis de lipoproteína, debe tomarse 02 mediciones y el nivel de LDL y hacer un promedio por la variabilidad intraindividual. Recomendaciones sobre la evaluación y el tratamiento se basa en el valor promedio de LDL, un valor 2,85 y 3,34 mmol/L (110 y 129 mg/dL) se define como límite alto y  $\geq 3.35$  mmol/L ( $\geq 130$  mg/dL) como alto.

Las guías recomiendan intervenciones en la dieta y estilo de vida en los niños identificados con elevados niveles de LDL, nivel de LDL  $> 3,35$  mmol/L ( $> 130$  mg/dL),

dieta más restringida en grasa y colesterol que la recomendada a la población general. Limitando la ingesta de grasas saturadas a  $< 7\%$  del total de ingesta calórica y la de colesterol a  $< 200$  mg/d.

Sólo se recomienda terapia con drogas para reducir el LDL en los niños de  $\geq 10$  años cuyo LDL sigue siendo muy elevado después de una dieta adecuada 6 a 12 meses. Niños con niveles de LDL  $\geq 4.9$  mmol/L ( $\geq 190$  mg/dL), manejo similar a la prevención primaria en adultos. También merecen tratamiento niños con niveles de  $\geq 4.1$  mmol/L ( $\geq 160$  mg/dL), y presencia de  $\geq 2$  factores de riesgo cardiovascular o de una historia familiar positiva de enfermedad cardiovascular prematura.

### Hipercolesterolemia Familiar

Las guías están dirigidas a la terapia con drogas en niños con niveles muy altos de LDL con o sin historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura predominante y para los pacientes con elevación extrema de lípidos y quienes probablemente tienen una historia de hipercolesterolemia familiar, condición autosómica dominante, que tiene deficiencia de receptores LDL llevando a déficit del clearance de las partículas del LDL circulante. Un fenotipo similar puede ser causado por anomalías en la superficie de la apolipoproteína B100 reconocida por el receptor LDL. La hipercolesterolemia familiar lleva a elevaciones extremas del LDL que podría distinguir la condición de otras causas de hiperlipidemias primarias y secundarias. El diagnóstico usualmente se hace por la observación de anomalías extremas de los niveles de lipoproteína en ayunas en miembros de una familia, combinado con historia familiar positiva de enfermedad ATC cardiovascular y eventos. Sin embargo, la prueba genética sigue siendo el criterio estándar aunque no está disponible con facilidad.

Wiegman y col(33) estudiaron 1034 niños pre escolares con historia familiar de hipercolesterolemia, incluyendo evaluación de mutación de receptores LDL y notaron que un nivel de LDL  $> 3.5$  mmol/L ( $> 135$  mg/dL) predice la presencia de hipercolesterolemia familiar con una probabilidad de 0.98 posttest diferenciándolos de los miembros de la familia no afectados.

La historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura se agrava por la presencia de elevaciones extremas del LDL, elevación de lipoproteína(a), y disminución de los niveles de HDL.

En ausencia de test genético, si LDL es  $> 95$  th percentil para edad y sexo en una familia con historia de enfermedad cardiovascular prematura unido a tendón xantomatoso debe hacerse el diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar. Se desconoce que proporción de niños y adolescentes con LDL  $> 95$  th percentil podrían tener hipercolesterolemia familiar.

### Retos en las guías existentes

Desde la publicación de la NCEP Expert Panel Pediatric aun no hay consenso (34).

Varios estudios demuestran que se subestima la población de niños y adolescentes en riesgo, para seleccionar quienes deben entrar en el despistaje, ya sea por historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura o por hipercolesterolemia de los padres (35-39).

Se ha demostrado que los niveles de colesterol total son ineficientes para identificar niños con LDL incrementados (42,43). Cuando el punto de corte en el nivel de colesterol total es 95th ( $\approx 5.2$  mmol/L; 200mg/dL) o más,  $\approx 45$ -60% de niños con LDL elevado pueden ser detectados, con falso (+) de 50%. Cuando es el 75th percentil ( $\approx 4.4$  mmol/L; 170 mg/dL),  $\approx 95$ % de niños con LDL elevado puede ser identificado pero el porcentaje de falso (+)  $\approx 80$ %.

Para establecer los puntos de corte en los despistajes, las guías, no tienen en cuenta la variabilidad de niveles de colesterol total y de HDL basados en el sexo, raza y maduración sexual (44). Esto tiene un importante impacto en la sensibilidad y especificidad del screening. Los niños negros tienden a tener mayores niveles de colesterol total y niveles más altos de HDL. Por eso el punto de corte debe ser más alto en niños negros que en blancos. Dado que las niñas tienden a tener niveles totales de colesterol más altos que los niños, la sensibilidad sería mayor para las niñas, y la especificidad sería baja (43). El colesterol total tiende a ser mayor durante el periodo prepuberal, llevando a mayor sensibilidad para detectar niños prepuberos. Datos recientes del National Health and Nutrition Examination Survey han puesto de relieve cambios en el percentil en los puntos de corte de 12-20 años de edad con diferencias entre hombres y mujeres. Amenazas a la sensibilidad y especificidad de los despistajes incluye errores en las mediciones y la variabilidad intraindividual. La variabilidad individual con respecto a la medición de la lipoproteína puede deberse a error de medición, regresión a la media, variabilidad del día a día, estacional, y en niños cambios con la edad, el crecimiento y estado puberal.

Evaluación de los límites de confianza del 95% para predecir el nivel de colesterol total en 1 año sugiere que los individuos con niveles de colesterol total de  $\geq 5.9$  mmol / L ( $\geq 230$  mg / dL) de una sola medición o  $\geq 5.6$  mmol / L ( $\geq 215$  mg / DL) de media del 2 mediciones tendría un nivel de colesterol total  $\geq 5.2$  mmol / L ( $\geq 200$  mg / dL) (46).

La necesidad de múltiples visitas y tomas de muestras de sangre en niños son una barrera. La variabilidad en los niveles de colesterol hace pensar a los padres que estas diferencias son debidas a errores, por lo que no aceptan los despistajes, ni cumplen las indicaciones. (39,49)

En una escuela en programa de despistaje, los padres

eran notificados si el nivel de colesterol total superaba 5,2 mmol/L(200mg/dL) (49). Se mostró que sólo 20% de los padres contactaron al médico. En otro estudio de niños en plan de salud prepago, sólo 70% de padres cuyos niños fueron identificados con historia familiar positiva cumplió con recomendación de tener controlado el nivel de colesterol total (39). De esos niños inicialmente seleccionados con colesterol total moderadamente alta (4,9 mmol/L; 190mg/dL), sólo al 62% se le recomendó la segunda medición. Existen muchas limitaciones. El objetivo principal de las actuales directrices es niveles de LDL elevados. No se ocupan de anomalías de otras lipoproteínas tales como: disminución de HDL hipertrigliceridemia o niveles, que pueden ser anomalías lipídicas más prevalentes en asociación con obesidad y síndrome metabólico (50,51).

Las directrices para uso de drogas en niños, aconsejan el uso principal de la bile acid-binding resins. Es mal aceptado y tolerado en niños, contribuyendo al mal cumplimiento y eficacia, con modestos descensos en el LDL, siendo poco probable que alcancen los objetivos. Hay seguridad y eficacia en el corto plazo de los inhibidores de la HMG CoA reductasa o estatinas que los realizados con las resinas.

En resumen, hace más de 10 años se publicaron las guías para niños y adolescentes desde entonces grupos de expertos, evaluaciones y nuevos conocimientos han puesto de manifiesto sus limitaciones y deficiencias actuales y la necesidad de una reevaluación y puesta al día (34).

### Guías de Selección y manejo para Adultos: una comparación

El NCEP tiene distintas guías para la selección y manejo de las anomalías de lipoproteínas en adultos en la forma descrita por el Adult Treatment Panel III (ATP III). Evalúa e incorpora un amplio conjunto de pruebas no disponible para niños y adolescentes. Son pocas las similitudes con las guías pediátricas. En contraste con el despistaje selectivo, el ATP III recomienda el despistaje universal de todos los adultos de perfil de lipoproteínas en ayunas cada 5 años.

La categorización del riesgo y las pautas de tratamiento se centran en el LDL como el principal objetivo para el tratamiento, pero son más refinados, sobre la base de la presencia de enfermedad ATC clínica o múltiples factores de riesgo (sexo, tabaquismo, hipertensión, diabetes, bajos niveles de HDL, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura y la edad). Las tablas de Framingham se utilizan para detectar factores de riesgo y permitir el cálculo para predecir a un individuo el riesgo de un evento cardiovascular en 10 años.

Las guías consideran la presencia de diabetes como un equivalente a tener enfermedad cardiovascular y

reconocen la necesidad de un manejo más agresivo en el síndrome metabólico. Los niveles de riesgo son definidos para el colesterol total, LDL, HDL, y triglicéridos. En los adultos sin enfermedad cardiovascular, un umbral de LDL de 4,9 mmol / L (190 mg / dL) se establece para considerar la terapia de drogas. Aquellos con niveles más bajos pueden ser considerados para la terapia de drogas si tienen otros factores: incluidos hábitos de vida (obesidad, sedentarismo, dieta aterogénica), factores de riesgo emergentes y marcadores [elevación de lipoproteína (a), y de homocisteína, falla de tolerancia a la glucosa y elevación de los factores protrombóticos y proinflamatorias].

Además del uso de drogas, se recomiendan vegetales esteroides y estanoles.

Las recomendaciones para adultos se centran en varios factores de riesgo, además de los niveles de LDL, se debe identificar y tratar otras anomalías de lipoproteínas. Los recientes trabajos de la PDAY sugieren que un enfoque similar podría ser viable para niños y adolescentes. Un sistema de puntaje de los múltiples riesgos destinado a búsqueda de cambios patológicos en la juventud, ha mostrado tener capacidad de realizar pronósticos similares en la patología de adultos de mediana edad (55, 56).

### **Brechas específicas e importantes en las Guías de manejo de niños y adolescentes obesos y el Síndrome Metabólico**

#### **Obesidad y síndrome metabólico**

El síndrome metabólico o de resistencia a la insulina, es ampliamente reconocido como un riesgo importante para la diabetes y enfermedad cardiovascular en adultos. En los niños, esta constelación de condiciones de la obesidad (especialmente obesidad central), la hiperinsulinemia/insulino resistente, hipertensión y alteraciones de las lipoproteínas puede ser pasada por alto como un síndrome, pero no es menos importante. Este síndrome en los niños aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular significativamente. Un estudio postmortem de hombres de 15 a 34 años que murió accidentalmente mostró aterosclerosis coronaria y perfiles desfavorables de colesterol asociado con obesidad (57). Otros estudios han confirmado la fuerte asociación de obesidad infantil con el desarrollo de resistencia a la insulina y aumento de riesgo cardiovascular (58-60). Un reciente estudio de 204 autopsias de 2 a 39 años mostró que la severidad y extensión de ATC coronaria y aórtica asintomática se relaciona directamente con el número de factores de riesgo cardiovascular agrupados en el síndrome metabólico (10).

Durante los últimos 10 a 15 años se ha reconocido y notificado regularmente la obesidad como epidemia entre los niños. La prevalencia de sobrepeso en niños

ha incrementado en 3%-5% en la última década, con una prevalencia actual del 15,5% de los 12 - 19 años, de 15,3% entre 6 - 11 años, y 10,4% entre 2-5 años (61). La fisiopatología del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 es compleja y multifactorial. Se cree que la obesidad lleva a incremento de la insulina circulante. Parece que en algún momento una pérdida de control de los niveles de glucosa en sangre comienza a surgir, por lo que la dieta produce intolerancia a la glucosa, llevando a diabetes tipo 2. Un número de estudios ha abordado la relación entre la insulina y la presión arterial en niños y adolescentes. El Bogalusa Heart Study (BHS) mostró una correlación positiva entre la presión arterial y la insulina en ayunas, incluso después del ajuste por índice de masa corporal, desde los 5 años (62). Se ha encontrado resistencia a la insulina en jóvenes negros de sexo masculino y en sujetos con hipertensión límite independiente del índice de masa corporal (63). Se han propuesto varios mecanismos mediante los cuales la presión arterial puede estar asociada a la resistencia a la insulina. En adolescentes, la resistencia a la insulina se ha asociado con retención crónica de sodio(64,65) reversible con la pérdida de peso y el ejercicio(66). Adolescentes obesos, insulino-resistentes que tienen aumentada la resistencia vascular del antebrazo, revierte con la pérdida de peso(67)

Se ha planteado la hipótesis que la resistencia a la insulina juega un papel importante en las anomalías de la lipoproteína en las personas con tolerancia a la glucosa normal y en aquellos con intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2(68, 69). Perfiles similares de lipoproteínas han sido reportados en adultos obesos y no-obesos, con diabetes tipo 2, en adultos normoglicémicos obesos y adultos no obesos con tolerancia alterada a la glucosa(75-77). Hay asociación entre obesidad y lipoproteína anormal en adultos como en la población pediátrica. Adolescentes obesos tienen un anormal perfil lipídico "aterogénico", con LDL y triglicéridos elevados y bajos niveles de HDL. Las anomalías lipoproteínas correlacionado con el grado de resistencia a la insulina en los niños obesos explicaría una parte importante de la variación en los niveles de triglicéridos, LDL, HDL(78). Investigadores del BHS reportaron entre los escolares con sobrepeso 2.4 y 7.1 veces más probabilidades de tener elevado el colesterol total, LDL y los triglicéridos y 12.6 veces más probabilidades de hiperinsulinemia comparados con sus homólogos delgados (58).

La hiperinsulinemia aumenta la síntesis hepática de las lipoproteínas de baja densidad (VLDL), pudiendo contribuir de manera directa a incrementar los triglicéridos y LDL(79). La resistencia a la acción de la insulina sobre la lipoproteína lipasa en los tejidos periféricos también podría contribuir a elevar los Triglicéridos y LDL(80, 81)

La resistencia a la insulina puede ser responsable de

la reducción de los niveles de HDL observada en la diabetes tipo 2 pues a pesar de incrementar la síntesis de HDL, este se redujo significativamente en estos pacientes en comparación con los controles. La disminución de HDL en el plasma es debida al aumento en la tasa de degradación de la apolipoproteína A1/HDL, que superó el aumento de tasa de su síntesis.(82) Así, los conocimientos actuales, sugieren que el control del peso y la modificación del estilo de vida pueden alterar la prevalencia del síndrome de resistencia a la insulina y mejorar los perfiles de riesgo para las enfermedades cardiovasculares mientras los niños hacen la transición a la adolescencia y la edad adulta.

### **Desórdenes de los lípidos no- LDL y su manejo**

Las guías actuales de NCEP para niños y adolescentes no hace recomendaciones específicas con respecto a la selección o manejo de las dislipidemias distintos a elevaciones de LDL, especialmente en anomalías asociadas a incremento de los triglicéridos y/o disminución de los niveles de HDL. Algunas deben comentarse.

Hiperlipidemia combinada familiar: elevación de LDL, apolipoproteína B y de triglicéridos, con disminución de HDL o ambos. Es autosómica dominante y muchos fenotipos pueden estar presentes en la misma familia. El mecanismo es la sobreproducción de partículas VLDL, reducción de la captura de ácidos grasos libres, y disminución del aclaramiento de los quilomicrones y remanentes. Este trastorno se asocia con un riesgo moderadamente incrementado de enfermedad cardiovascular prematura. Una piedra angular del manejo en estos niños debe dirigirse a dieta restringida en grasa, colesterol e hidratos de carbono, así como cambios en el estilo de vida cardiovascular. La presencia de sobrepeso agregado puede exacerbar la anomalía de lípidos. Deben aplicarse las guías de NCEP para el uso de drogas en LDL elevado.

Además, para aquellos con LDL y triglicéridos elevados, el nivel de colesterol no-HDL o apolipoproteína B podría ser sustituido en las directrices para orientar las decisiones sobre la iniciación de la terapia con drogas. El ácido nicotínico y los fibratos son ideales en el tratamiento de las anomalías lipídicas combinadas, asociadas con este desorden. Hay muy poca experiencia en niños (83, 84). El uso de estatinas y las modificaciones en el estilo de vida, sería razonable, con la adición de un fibrato o ácido nicotínico, para elevaciones más extremas de los triglicéridos o HDL muy bajo. Los niveles recomendados para iniciar la terapia de drogas para la hipertrigliceridemia o bajos niveles de HDL no se ha establecido en niños. Sin embargo, los pacientes con elevaciones persistentes extremas de triglicéridos  $>4$  mmol/L ( $>350$  mg/dL) o niveles al azar de  $>8$  mmol/L ( $>700$  mg/dL) se beneficiaría de la terapias.

Disbetalipoproteinemia o hiperlipoproteinemia tipo III, es autosómica recesiva, eleva el colesterol y triglicéridos, es rara o incompleta en la infancia. En niños puede haber xanthoma palmar y tuberosa y erupciones xantomatosas. Se asocia con un riesgo moderadamente elevado de enfermedad cardiovascular. El fenotipo es evidente en presencia de homocigosidad para apolipoproteína E2 u otros polimorfismos, posiblemente junto con la presencia de hiperlipidemia familiar combinada u otras anomalías metabólicas como el hipotiroidismo, diabetes u obesidad.

Las recomendaciones son similares a las de la hiperlipidemia combinada .

Hipoalfalipoproteinemia familiar Autosómica dominante, se asocia con niveles bajos de HDL, y un leve a moderado aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular prematura. El mecanismo subyacente es que esta disminuida la producción de HDL o una mutación en la apolipoproteína A1. La terapia con drogas no es recomendada rutinariamente en edad pediátrica, el inicio de una dieta restringida en grasa y colesterol, junto con la atención al estilo de vida es importante, la vía más eficaz para reducir el riesgo cardiovascular en estos pacientes es mantener bajo el LDL.

### **Individuos de alto riesgo**

Otras condiciones médicas hacen al paciente pediátrico de alto riesgo para anomalías de las lipoproteínas y enfermedades cardiovasculares. Diabetes, transplantes, infección por VIH, LES y el síndrome nefrótico. En diabéticos,  $>50\%$  de mortalidad es por enfermedad coronaria. En adultos los hipolipemiantes son eficaces en la reducir esta complicación a largo plazo. En niños y adolescentes diabetes insulino-dependiente, hay acuerdo que la terapia nutricional agresiva debe instituirse para mejorar el perfil metabólico del paciente (reducir LDL y triglicéridos y aumentar el HDL). Sin embargo, el uso de drogas para tratar las anomalías de las lipoproteínas en los niños o adolescentes con diabetes es mucho más controvertido. La mayoría recomienda, que si la dieta sola no tiene éxito en la reducción del LDL a  $<3.35$  mmol/L ( $<130$  mg/dL), entonces la terapia con drogas debe iniciarse(85).

Es frecuente hallar niveles elevados de colesterol total y triglicéridos en pacientes pediátricos después de todos los tipos de transplantes de órganos sólidos. Luego del trasplante cardiaco, existe alta prevalencia de anormalidades de lipoproteínas y se han implicado como factor de riesgo en el desarrollo de enfermedad arterial coronaria del injerto. Los transplantes en adultos, tratados con estatinas, han mostrado reducir el desarrollo de enfermedad coronaria. Así, se recomienda tratamiento farmacológico con una estatina a niños trasplantados independientemente de la base de

**TABLA 1. Drogas para manejo de hiperlipidemia**

Tipo de droga	Mecanismo de acción	Efecto mayor	Ejemplos	Reacciones adversas
Inhibidores(estatinas) HMG CoA reductasa	Inhibe síntesis de colesterol en cel hepática, up regulation de receptores hepaticos LDL	Baja LDL y triglicéridos, aumenta HDL	Atorvastatina, lovastatina sinvastatina, fluvastatina rosuvastatina	Incrementa enzimas hepáticas, CPK, posible miopatía, progresa a rabdomiolisis
Resinas ligadas Acidos biliares	Obliga ácidos biliares intestin interrumpir recirculación entero Hepática. Recirculación, lleva	Baja LDL Aumenta triglicéridos	Colestiramina, colestipol Colevasetan	En tracto gastrointestinal: gases, sangrado, estreñimiento calambres
Derivados del Acido Fibrico	Probablemente inhibe síntesis de VLDL	Principalmente baja e incrementa HDL	Gemfibrozil, fenofibrato	Dispepsia, estreñimiento miositis, anemia
Acido nicotínico	Upregulate receptores Hepáticos LDL	Baja trigliceridos y LDL	Niacina	Rubor, toxicidad hepática
Inhibidor absorción de colesterol	Inhibe absorción intestinal de colesterol y esteroleos	Baja LDL	Ezetimbe	Miopatía, molestias gastrointestinales

**Tabla 2. Ensayos clínicos de terapia con hipolipemiantes en niños y adolescentes**

Estudio	Droga diaria	Efecto en perfil lipídico, Sujetos/ genero	Dosis	Colesterol total%	LDL%	HDL%	Triglicéridos%
1. Acidos biliares- ligados a las resinas							
Tonstad et al <sup>91</sup>	Colestiramina	96 ambos	8 g	-12	-17	8	NA
McCrindle <sup>92</sup>	Colestiramina	40 ambos	8 g	-7 a -11	-10 a -15	2-4	6-9
Tonstad et al <sup>93</sup>	Colestipol	27 ambos	2-12 g	-17	-20	-7	-13
McCrindle <sup>94</sup>	Colestipol	36 ambos	10 g	-7	-10	2	12
2. Inhibidores HMG CoA reductasa (estatinas)							
De Jongh et al <sup>95</sup>	Simvastatina	173 ambos	10-40 mg	-31	-41	3	-9
Kripscheer et al <sup>96</sup>			5 mg	-18	-23	4	2
			10 mg	-17	-24	6	7
			20 mg	-25	-33	11	3
Wiegman et al <sup>29</sup>	Pravastatina	214 ambos	20-40 mg	-19	-24	6	-17
Lambert et al <sup>97</sup>	Lovastatina		10 mg	-17	-21	9	-18
			20 mg	-19	-24	2	9
			30 mg	-21	-27	11	3
			40 mg	-29	-36	3	-9
Stein et al <sup>98</sup>	Lovastatina	132 hombres	10 mg	-13	-17	4	4
			20 mg	-19	-24	4	8
			40 mg	-21	-27	5	6
Clauss et al <sup>99</sup>	Lovastatina	54 mujeres	40 mg	-22	-27	-23	3
McCrindle et al <sup>100</sup>	Atorvastatina	187 ambos	10-20 mg	-30	-40	6	-13
3. Otros agentes							
Wheeler et al <sup>93</sup>	Bezafibrato	14 ambos	10-20 mg	-22	No calculado	15	-23
Colletti et al <sup>94</sup>	Niacina		500				
			2200 mg	-13	-17	4	13
McCrindle et al <sup>94</sup>	Pravastatina y colestipol	36 ambos	Pravastatina 10mg con colestipol 5g	-13	-17	4	8

referencia de niveles de lipoproteínas (87).

De 20-50% de los niños infectados por el VIH tratados con terapia antirretroviral de gran actividad, que incluyen inhibidores de las proteasas desarrollan anomalías de las lipoproteínas, siendo la más común, el incremento en el colesterol total y LDL. No hay consenso en cuanto a dar tratamientos diferentes a dietas, en quienes el tratamiento con inhibidores de la proteasa es necesario (88). En este grupo de pacientes se debe ser cauto en la prescripción de estatinas, especialmente a dosis altas, debido al alto riesgo de miositis / miolisis cuando se dan en combinación con los inhibidores de la proteasa o azoles antifúngicos. Por último, las anomalías de las lipoproteínas son un hallazgo frecuente en las personas con lupus eritematoso sistémico, se han propuesto varios mecanismos para explicarlo: multifactorial, asociado a la enfermedad renal y el tratamiento con inmunoterapia o corticosteroides. Modificaciones en la dieta y suplemento de aceite de pescado, junto con estatinas, mejoran las anomalías de las lipoproteínas en el LES en pediatría (89, 90)

### **Estudios Clínicos de terapia con drogas en niños**

Varios fármacos están actualmente disponibles para el tratamiento de anomalías lipídicas de alto riesgo (Tabla 1). Se están realizando ensayos clínicos aleatorios en edad pediátrica para determinar la seguridad y eficacia de los hipolipemiantes disponibles.

Aunque estos estudios fueron de corto plazo, mostraron seguridad y eficacia similar a los realizados en adultos (23,24,29,91-101) (Tabla 2). Todos realizados en niños y adolescentes con alto riesgo de hipercolesterolemia primaria familiar.

### **Resinas Bili Acid-Binding**

Las guías de la NCEP no actualizadas desde 1992, recomiendan el uso de los ácidos biliares vinculante resinas como terapia inicial con drogas en niños. Se unen a los ácidos biliares en el lumen intestinal y previenen su Reuptake enterohepático, eliminando el colesterol total, conduciendo a un upregulation de receptores LDL en la superficie de las células hepáticas, incrementando el clearance de LDL de la circulación. Se prefieren en niños, porque no se absorben sistémicamente. Se inicia con 4-5 g/d pudiendo aumentarse hasta 20g/d según tolerancia. Son desagradables por lo que no se cumple con su administración. Los efectos adversos son principalmente molestias gastrointestinales. Podrían incrementar los niveles de triglicéridos e interferir con la absorción de vitaminas liposolubles y algunos medicamentos. En algunos pacientes se asocia con aumento de homocisteína. Se recomienda complemento con folato y vitamina D. (91,92)

En resumen, dada la alta prevalencia de problemas gastrointestinal, el mal sabor, bajo cumplimiento y limitada eficacia, es poco probable que los ácidos biliares vinculante resinas sea suficiente para alcanzar los niveles objetivo de LDL en niños que cumplen con los criterios para uso de drogas hipolipemiantes. Un producto más reciente de nonresina, es el colesevelam, secuestra ácidos biliares, se encuentra en ensayos clínicos en niños con hipercolesterolemia familiar, en combinación con estatinas, y podría tolerarse mejor (103).

### **Inhibidores HMG CoA Reductasa**

Los inhibidores de la HMG CoA reductasa o estatinas, reducen la mortalidad cardiovascular en adultos en riesgo o con manifestaciones de enfermedad cardiovascular ATC (104). Se han incrementado los agentes para el tratamiento de niveles elevados de LDL en niños y adolescentes que cumplen los criterios para la terapia con drogas. Las estatinas inhiben la enzima HMG-CoA reductasa para la síntesis endógena de colesterol. Esto conduce al agotamiento de la reserva intracelular de colesterol, desencadena una upregulation en la superficie de los receptores LDL, aumentando el clearance de LDL. En general, cuando se inicia estatinas en niños, se prefiere dosis más baja y suele asociarse con mayor reducción de LDL.

Efectos adversos son molestias gastrointestinales, elevaciones de las transaminasas hepáticas, y de creatina quinasa, con raros episodios de rhabdomiolisis. Esta contraindicado en el embarazo, y debe evitarse interacciones medicamentosas que puedan aumentar el riesgo de rhabdomiólisis, como ciclosporina, gemfibrozilo, y eritromicina. Se debe monitorear síntomas como calambres musculares, así como supervisión periódica de creatina quinasa y transaminasas hepáticas.

Actualmente existe mayor experiencia con estatinas en el contexto de ensayos clínicos en niños.

Simvastatina en dosis de 10 a 40 mg/d se han reportado en múltiples ensayos, con excelentes resultados. No afectan el crecimiento, maduración, niveles de hormonas, ni parámetros bioquímicos de nutrición en ningún caso (95, 96, 99, 29,106).

McCrinkle y col(100) reporta el uso de 10 a 20 mg de Atorvastatina en niños con severo hipercolesterolemia familiar, mostrando excelente seguridad y tolerancia con importantes reducciones en el LDL, triglicéridos y apolipoproteína B, así como un aumento significativo en el colesterol HDL. Reporta seguridad y tolerancia, sin efecto en el crecimiento y el desarrollo. McCrinkle y col(94) ensayo clínico aleatorio cruzado de colestipol 10g/d frente a una combinación de baja dosis de colestipol 5g/d con pravastatina 10mg/d en niños con hipercolesterolemia familiar o hipercolesterolemia grave. Reduce el LDL en 17% con la combinación, sin efecto

en el HDL o triglicéridos.

La eficacia y perfil de seguridad de las estatinas en niños y adolescentes parece similar a la de los adultos. Una nueva estatina, la rosuvastatina, se estudia en niños con hipercolesterolemia familiar, ha mostrado excelente perfil de eficacia y seguridad en adultos (108). Se recomienda vigilar los niveles de creatina kinasa por posibilidad de incremento. Efectos adversos a largo plazo siguen siendo desconocidos. De particular importancia son las preocupaciones sobre los posibles efectos en el desarrollo. Los reportes clínicos han abarcado desde el rango de edad de desarrollo puberal, sin ningún impacto en la maduración sexual o desarrollo físico, pero estos ensayos no han incluido medidas de desarrollo

psicológico e intelectual. Una estrategia anticonceptiva eficaz debería aplicarse.

Preocupa los efectos potenciales sobre la calidad de vida y la ansiedad(109).

En resumen, son alentadores los resultados obtenidos a partir de ensayos clínicos con estatinas en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar o grave. Los efectos adversos no parecen ser más de los señalados en adultos, sin embargo, sigue preocupando el seguimiento ultra-largo plazo por la seguridad y el cumplimiento. Actualmente, lovastatina, simvastatina, pravastatina y atorvastatina para uso pediátrico ha sido aceptado en EE.UU. por la administración de Alimentos y Drogas, basados en estos estudios.

**Guías para la iniciación, titulación, y seguimiento del tratamiento con estatinas en niños. (Tabla 3)**

**TABLA 3. Recomendaciones para el uso de Inhibidores HMG CoA Reductasa (estatinas) en niños y Adolescentes con Hiperlipidemia**

**Selección del paciente**

1. Comienza con los criterios del panel de expertos de la NCEP para la iniciación de drogas.
2. La edad y el nivel de LDL en la que se inicia la terapia con estatinas podría ser influenciado por la presencia, magnitud, y número de otros factores de riesgo cardiovascular, así como la presencia de xantomas cutáneos.
3. Incluye la preferencia del paciente y la familia en la decisión.
4. En general, no iniciar antes de los 10 años de edad en niños y preferentemente después de la menarquia en niñas. Los pacientes deben estar idealmente en estadio Tanner II o más.
5. Asegurarse que no existen contraindicaciones para uso de estatinas (ej. enfermedad hepática importante).

**Iniciación y titulación**

1. La elección de las estatinas es materia de preferencia.
2. Iniciar con dosis más baja, una vez/día, usualmente al acostarse. Medida de referencia CK, ALT y AST.
3. Indicar al paciente informar todos los posibles efectos adversos, especialmente miopatía (calambres musculares, debilidad, astenia, y síntomas difusos). Si hay miopatía, su relación con reciente actividad física debe ser evaluada, detener la medicación y evaluar CK. El paciente debe ser controlado para la resolución de la miopatía y aumento de la CK. Considerar reiniciar la medicación cuando síntomas y anomalías de laboratorio se hallan resueltos.
4. Aconsejar sobre interacciones con el embarazo y la necesidad de anticoncepción si se justifica.
5. Asesorar acerca de interacciones medicamentosas, especialmente ciclosporina, derivados del ácido fibrato, la niacina, eritromicina, antifúngicos azoles, nefazodona, y muchos inhibidores de la proteasa del HIV.
6. Luego de 4 semanas, medir perfil de lipoproteínas de ayuno, CK, ALT y AST y comparar con valores normales. El umbral preocupante de CK es 10 veces > límite superior normal; considerar el impacto de la actividad física. El umbral preocupante de ALT o AST es 3 veces encima del límite superior reportado normal. Los niveles objetivo de LDL: mínima, <3,35 mmol / L (130 mg / dL); ideal, <2,85 mmol / L (110 mg / dL)
7. Si la meta alcanza niveles de LDL, sin anomalías de laboratorio, continuar terapia, re evaluar en 8 sem y 3 meses.
8. Si se observan anomalías de laboratorio o se reportan síntomas, temporalmente suprimir la droga y repetir análisis en sangre ≈2 semanas. Cuando anomalías desaparecen, se puede reiniciar con monitoreo estrecho.
9. Si no se alcanzan los niveles objetivo de LDL, duplicar dosis, y repetir análisis de sangre en 4 semanas. Continuar la titulación hasta la dosis máxima recomendada hasta alcanzar meta de los niveles de LDL o haya evidencia de toxicidad.

**Monitoreo**

1. Del crecimiento (talla, peso e índice de masa corporal y relacionarla con los percentiles normales) , maduración sexual y desarrollo (estadios de Tanner ) .
2. Monitoreo en ayuno de perfil de lipoproteínas, CK, ALT, AST, c/3-6 meses.
3. Vigilar y fomentar el cumplimiento de dieta baja en lípidos y reducción de la terapia de drogas. Evaluar otros factores de riesgo, como aumento de peso, fumar y sedentarismo.
4. Aconsejar a mujeres adolescentes acerca de contraindicaciones de estatinas en el embarazo y necesidad de abstinencia o uso de medidas anticonceptivas adecuadas. Referirla a un especialista.

CK : creatina kinasa; ALT, alanina aminotransferasa; y AST, aspartato aminotransferasa.

### **Niacina o ácido nicotínico**

Niacina o ácido nicotínico rara vez es usado en pediátrica. Reducen el LDL y los triglicéridos y aumentan HDL. Se cree que disminuyen la producción hepática y la liberación de VLDL. Es el único que reduce los niveles de lipoproteína A. Se inicia con dosis baja, seguida de 2-6g/d. Efectos adversos, principalmente rubor, son muy comunes. Preocupan efectos adversos graves: intolerancia a la glucosa, miopatía, hiperuricemia, e insuficiencia hepática fulminante. Sólo 01 estudio observacional se ha realizado en 21 niños tratados con niacina de 500 a 2250 mg / d con una duración media de 8,1 meses (84).

Por la presunta mala tolerancia, posibilidad de efectos adversos muy graves, y los limitados datos disponibles, no debe recomendarse de rutina, pero puede considerarse en casos seleccionados.

### **Derivados del ácido Fólico**

Los derivados del ácido Fólico o fibratos elevan el HDL y reducen los triglicéridos. El mecanismo de acción es complejo. Pueden producir molestias gastrointestinales, y mayor predisposición a colelitiasis, incremento de transaminasas hepáticas y de creatina quinasa, pero mucho menos que estatinas. Sin embargo, el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis es mayor si se combinan con otros agentes, en particular estatinas, o se usan con insuficiencia renal.

Wheeler y cols(83) realizaron ensayo aleatorizado cruzado de 6 meses con bezafibrato, fue bien tolerada, sin efecto en el crecimiento o desarrollo. Podría utilizarse preferentemente en niños con graves elevaciones de los niveles de triglicéridos y se encuentren en riesgo de pancreatitis.

### **Inhibidores de la absorción del colesterol**

Una nueva clase de agente hipolipemiante, inhibidor de la absorción de colesterol. Ezetimiba, impide la absorción intestinal de colesterol y de esteroides vegetales a nivel del borde de cepillo del intestino delgado, incluye el colesterol de la dieta y la reabsorción de colesterol derivada de las células intestinales y de las secreciones como la bilis. Se ha estudiado y comercializado principalmente como terapia adyuvante con otros hipolipemiantes para los pacientes con hiperlipidemia grave que no llegan a niveles deseados principalmente de LDL con una sola estatina. Ha mostrado reducir los niveles de LDL por  $\approx 20\%$ , sola o asociada. Aunque no se han publicado estudios de ezetimiba en niños; sin embargo en un estudio (110) de 50 pacientes con elevaciones severas de LDL, con hipercolesterolemia homocigótica familiar que incluye un número indeterminado de niños  $\geq 12$  años, fue seguro y bien tolerado. Se hacen estudios de asociación con una estatina, en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Es probable se recomiende principalmente en niños con persistencia de LDL elevado luego del tratamiento con otros

fármacos, aunque su uso como monoterapia todavía no se ha investigado.

Estudios recientes en adultos sugieren que sola puede ser insuficiente para mejorar la disfunción endotelial (111).

## **Terapias adyuvantes**

### **El rol de la actividad física**

Estudios en adultos en los últimos 50 años han apoyado la actividad física regular, vigorosa como factor protector independiente en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Datos recientes indican que esta protección se debe en gran parte al impacto del ejercicio sobre el perfil de lipoproteínas, LDL, HDL y de apolipoproteína(a1) y en el colesterol total. Sin embargo, los resultados de los estudios han sido inconsistentes respecto a diversas lipoproteínas. (112)

En pediatría hay pocos estudios y el número de sujetos es limitado. El sesgo en la selección y la imprecisión de las medidas de la actividad física, son los problemas en la mayoría de estos estudios, haciendo difícil establecer una clara causa efecto entre la actividad física y los perfiles de lipoproteínas. La única diferencia en el perfil de lipoproteínas resultantes de la actividad física fue de 5% y el 30% en varios estudios (112-116)

Algunos estudios no muestran ninguna relación entre el perfil de lipoproteínas y la actitud aeróbica. Sin embargo, el principal determinante es la genética, pudiendo ser un marcador menos sensible de los efectos del ejercicio sobre el perfil de lipoproteína (112, 113, 115,117).

El estudio Muscatine en 125 puberos, informo recientemente que 11% de la variación del colesterol total fue por HDL y 5% por LDL como consecuencia de una aptitud aeróbica. (118,119).

Debe incluirse un programa de ejercicios para modificar los factores de riesgo en la prevención de las enfermedades cardiovasculares en niños y adolescentes. Enfatizar una actividad regular mas que incrementar la capacidad aerobica. Sin embargo se requieren datos a largo plazo para determinar el rol de actividad física en la modificación del riesgo en pediatría.

### **Terapias no farmacológicas**

Dietas restrictivas de grasa y colesterol han sido bien estudiados en lactantes, niños, y adolescentes(52, 53, 120-123) mostrando ser seguras, pero mejoran modestamente la hiperlipidemia. Cambios en la calidad de la grasa de la dieta, sustituyendo productos ricos en grasa saturada por productos con grasas poliinsaturadas, sin alterar la ingesta total de grasas, lleva a reducir 15% el LDL(124). Se cuestiona si las dietas restrictivas de grasa y colesterol, alteran negativamente el HDL, propiedades

de las partículas de LDL, y los triglicéridos, ensayos clínicos realizados en niños no han mostrado efectos adversos significativos.(53,123). Las recomendaciones dietéticas deben ser compatibles con la buena nutrición, con equilibrio calórico, asegurar crecimiento y desarrollo óptimos y prevenir la obesidad.(125)

Se recomienda ácidos grasos omega-3. Ensayos clínicos con ácido docohexaenoico y dieta con fibra (psyllium) son inconsistentes (126,127,128).

Pequeños estudios en niños hiperlipidémicos han mostrado que la proteína de soya puede aumentar el HDL y reducir VLDL y triglicéridos(129 ) y podrían disminuir el LDL(130). Dietas enriquecidas con aceite de colza o canola muestran reducción en los niveles de triglicéridos y VLDL(131). Incorporando plantas de ésteres de estanol y esteroles en la dieta, se inhibe la absorción de colesterol(132). El éster de estanol redujo el LDL en un promedio de 7,5%, con buena tolerancia(133). Gylling y col(134) en ensayo cruzado en 15 niños con hipercolesterolemia familiar con sustitución parcial de grasa de la dieta con sitostanol ester disuelto en aceite de colza margarina, mostraron que los niveles de LDL se redujeron en 15%, y los promedios de HDL a los niveles de LDL mejoraron en una media de 27%.

Preparados de ajo para el tratamiento de la hiperlipidemia, no tienen evidencia de efectos benéficos (135-137). Medicinas complementarias, suplementos y modificaciones dietéticas deben tener el apoyo de ensayos clínicos rigurosos antes de adoptarse como aceptables en el tratamiento de la hiperlipidemia en niños.

**Impacto en los puntos finales vascular**

Óptimamente, la selección y manejo de la hiperlipidemia en los niños debe dirigirse al proceso de la enfermedad ATC, para prevenir la morbi-mortalidad cardiovascular en adultos. No hay estudio clínico que abarque desde la infancia hasta la edad adulta, se tienen algunas pruebas que sugieren impacto en la estructura y la función vascular en niños.

Jongh y col(28) ensayo con 50 niños con hipercolesterolemia familiar, usando ultrasonido vascular, observo mejoría a niveles normales en pacientes tratados con simvastatina 40 mg, comparado con ninguna mejoría en el grupo placebo (Fig 2).

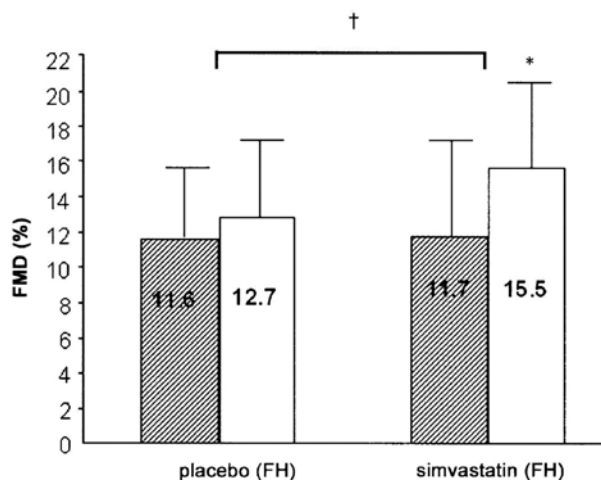


Fig 2. Los cambios de referencia (barra rayada) a 28 semanas (barra blanca) en la dilatación mediada por flujo (FMD) en los grupos placebo y simvastatina de los niños con hipercolesterolemia familiar (FH). \* P <0,0001 frente a la base de referencia; P <0,05 para el cambio en el placebo vs simvastatina. Reproducido de de Jongh et al (28) con permiso de la American College of Cardiology Foundation. Copyright 2002

Wiegman y col(29) evaluaron espesor carotídeo en la íntima-media, en ensayo clínico en pravastatina en niños con hipercolesterolemia familiar, durante 2 años. El grupo placebo mostró progresión del espesor íntima-media, mientras los tratados con pravastatina mostró regresión (Fig 3).

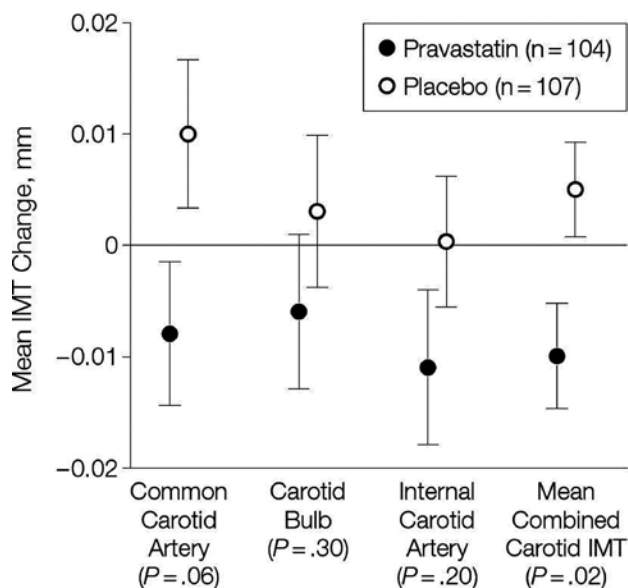


Fig 3. Espesor carotídeo íntima-media (IMT), cambios para los distintos segmentos de la pared arterial carotídea en los grupos pravastatina y placebo de niños con hipercolesterolemia familiar. Reproducido de Wiegman et al (29) con autorización de Asociación Médica Americana.

Koeijvoets et al muestra que debe estudiarse la predisposición genética, y con resultados positivos podría recomendarse intervenciones más agresivas (140). El impacto de las terapias adyuvantes en la estructura y la función vascular también se ha explorado. Engler y col (141) mostró regresión cerca de lo normal con la ingesta de vitaminas antioxidantes, a diferencia de los adultos en quienes no se ha encontrado beneficio. (142-145)

Engler y colegas (31) estudiaron 20 niños hiperlipidémicos en ensayo clínico de 6 semanas, administrando suplementos de ácido docosahexaenoico. Se evaluó función endotelial, por la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial, encontrando mejoría significativa, sin afectar biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación o metabolismo de óxido nítrico aunque todavía no se ha estudiado en niños. También

mostró(146) en adultos saludables jóvenes que el chocolate negro alto en flavanoides mejoró la función endotelial, evaluado con la reactividad de la arteria braquial. Se puede imaginar la popularidad de esto en la población infantil.

De Jongh y col (147) estudiaron 41 niños con hipercolesterolemia familiar en ensayo clínico con una planta de esteroles por 4 semanas. Aunque el LDL se redujo en una media del 14%, no hubo mejoría en el flujo de la arteria braquial. Incorporando una planta de estanoles a un yogurt bajo en grasa, se mostró reducción en el LDL sin mejoría en la función endotelial. (148, 149)

Estos estudios ofrecen una evidencia preliminar sobre el proceso actual de la enfermedad aterosclerótica con el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en niños.

#### **Cuadro 4. Recomendaciones para la terapia de hiperlipidemia de alto riesgo en niños y adolescentes**

##### **Recomendaciones Originales de la NCEP Grupo de Expertos**

1. Considerar terapia de drogas en niños de  $\geq 10$  años (por lo general esperar hasta la menarquia para las mujeres) y después de manejo de dieta por 6-12 meses restringida de grasa y colesterol
2. Considere si:
  - La terapia de drogas Sigue siendo de LDL  $\geq 4,90$  mmol / L (190 mg / dL) o LDL sigue siendo  $> 4,10$  mmol / L (160 mg / dL) y
  - hay una historia familiar positiva de enfermedad cardiovascular prematura
  - $> 2$  factores de riesgo están presentes en el niño, niña o adolescente después fuertes intentos en controlar estos factores de riesgo
3. Podría considerarse remitir a centro de lípidos especializados.
4. Objetivo del Tratamiento
  - Mínimo:  $< \text{LDL } 3,35$  mmol / L (130 mg / dL)
  - Ideal:  $< \text{LDL } 2,85$  mmol / L (110 mg / dL)

##### **Modificaciones actuales**

1. Además de antecedentes familiares, sobrepeso y obesidad debe iniciarse con depistaje de perfil lipídico en ayunas.
2. Los niños con sobrepeso y obesidad con dislipemias deben someterse a las pruebas de otros aspectos del síndrome metabólico (resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hipertensión o obesidad central).
3. Para los niños con criterios para iniciar la quimioterapia hipolipemiantes, se recomienda como tratamiento de primera línea, una estatina.
4. Para los niños con alto riesgo de dislipidemias y presencia de otros factores de riesgo o de alto riesgo también puede disminuir el recomendado "punto de corte" del nivel de LDL para la iniciación de la terapia con drogas, reducción de los niveles objetivo de LDL, y en algunos casos, puede llevar a la consideración de iniciar la terapia en  $<$  de 10 años. Estos factores de riesgo y de alto riesgo pueden incluir:

##### **Género masculino**

Fuerte historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura o eventos

Presencia asociada de HDL bajo, triglicéridos elevados, LDL poco denso

Sobrepeso u obesidad y aspectos del síndrome metabólico

Otras enfermedades asociadas con un mayor riesgo de ateroma, como diabetes, infección por VIH, LES, órgano transplantado, supervivientes de cáncer infantil

##### **Hipertensión**

Fumadores y fumadores pasivos

Factores de riesgo nuevos y emergentes y de marcadores, como elevación de lipoproteína (a), homocisteína, PCR

5. Son necesarias investigaciones de la terapia con drogas en dislipemias de alto riesgo en la infancia, en particular respecto a la eficacia y la seguridad a largo plazo y su impacto en el proceso de la enfermedad ATC

### Modificaciones de las actuales guías de NCEP

En niños se han ido acumulando evidencias sobre la terapia con drogas en dislipidemias de alto riesgo, en especial la hipercolesterolemia familiar. Han mostrado eficacia y seguridad similares a la de los adultos, con algunas pruebas de impacto en el proceso de la enfermedad ATC. Las guías existentes tenían limitaciones evidentes desde el momento de su publicación, además de una epidemia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes, lo que agrega un factor de riesgo adicional a los jóvenes que ya tienen un alto riesgo de anomalía lipídica.(34). Se desprende que las modificaciones de las guías existentes publicadas en 1992 (Tabla 4) son muy necesarias y requiere el apoyo de mayor evidencia y disponibilidad de medicamentos eficaces.

La evidencia en que se basan estas recomendaciones son pruebas indirectas. Se extrapola de estudios en adultos, realizados en hipercolesterolemia familiar y el consenso de expertos. Estas recomendaciones y su aplicación debe ser objeto de permanente estudio y modificación. Ulterior perfeccionamiento de las directrices deberían incorporar nuevas pruebas sobre múltiples factores de riesgo de puntuación y su asociación con patología ATC. También debe incorporar métodos para individualizar puntos de corte en base al género, raza, edad, estado puberal, y otros posibles factores moduladores. Debe enfatizarse que la terapia de drogas en niños y adolescentes debe ser dirigida sólo a sujetos con alto riesgo de dislipidemias o condiciones de alto riesgo y que no han alcanzado los niveles objetivo de lípidos con la modificación del estilo de vida y no como terapia de primera línea si las anomalías lipídicas son debidas al estilo de vida. Deben desarrollarse intervenciones eficaces en el estilo de vida, evaluarlas y aplicarlas como modalidad primaria en la población general para reducir el riesgo, para prevenir y tratar la obesidad, la exacerbación de anomalías lipídicas de alto riesgo y condiciones de alto riesgo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kimm SY, Payne GH, Lakatos E, Webber LS, Greenblatt J. Primary care physicians and children's blood cholesterol. *Prev Med.* 1992; 21: 191-202.
2. Strydom HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15: 1512-1531.
3. Strydom HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994; 89: 2462-2478.
4. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea: preliminary report. *JAMA.* 1953; 152: 1090-1093.
5. McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA.* 1971; 216: 1185-1187.
6. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking: a preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA.* 1990; 264: 3018-3024.
7. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Effects of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with a favorable lipoprotein profile. *Circulation.* 2001; 103: 1546-1550.
8. McMahan CA, Gidding SS, Fayad ZA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill HC Jr. Risk scores predict atherosclerotic lesions in young people. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 883-890.
9. Newman WP III, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, Williamson GD, Webber LS, Berenson GS. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1986; 314: 138-144.
10. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP III, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1650-1656.
11. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, Young JB, Nissen SE. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation.* 2001; 103: 2705-2710.
12. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet.* 1999; 354: 1234-1241.
13. 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: 2815-2819.
14. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, Berenson GS. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA.* 2003; 290: 2271-2276.
15. Knoflach M, Kiechl S, Kind M, Said M, Sief R, Gisinger M, van der ZR, Gaston H, Jarosch E, Willeit J, Wick G. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young males: ARMY study (Atherosclerosis Risk-Factors in Male Youngsters). *Circulation.* 2003; 108: 1064-1069.
16. Sanchez A, Barth JD, Zhang L. The carotid artery wall thickness in teenagers is related to their diet and the typical risk factors of heart disease among adults. *Atherosclerosis.* 2000; 152: 265-266.
17. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Leren TP, Ose L, Russell D, Bonna KH. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16: 984-991.
18. Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, Lehtimäki T, Simell O, Raitakari OT. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 1323-1328.
19. Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, Guarini P, Foglia MC, Bond MG, Trevisan M. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2000; 343: 840-846.
20. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, Safar ME, Levy BI. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*

- 2000; 20: 2070–2075.
21. Leeson CP, Whincup PH, Cook DG, Mullen MJ, Donald AE, Seymour CA, Deanfield JE. Cholesterol and arterial distensibility in the first decade of life: a population-based study. *Circulation*. 2000; 101: 1533–1538.
  22. Mangoni AA, Giannattasio C, Brunani A, Failla M, Colombo M, Bolla G, Cavnagini F, Grassi G, Mancina G. Radial artery compliance in young, obese, normotensive subjects. *Hypertension*. 1995; 26 (pt 1): 984–988.
  23. Treiber F, Papavassiliou D, Gutin B, Malpass D, Yi W, Islam S, Davis H, Strong W. Determinants of endothelium-dependent femoral artery vasodilation in youth. *Psychosom Med*. 1997; 59: 376–381.
  24. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 2001; 358: 1400–1404.
  25. Newkumet KM, Goble MM, Young RB, Kaplowitz PB, Schieken RM. Altered blood pressure reactivity in adolescent diabetics. *Pediatrics*. 1994; 93: 616–621.
  26. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O’Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M, Lucas A, Deanfield J. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation*. 2002; 106: 1919–1924.
  27. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, Deanfield JE. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med*. 1996; 334: 150–154.
  28. de Jongh S, Lilien MR, op’t Roodt J, Stroes ES, Bakker HD, Kastelein JJ. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 2117–2121.
  29. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292: 331–337.
  30. Mietus-Snyder M, Malloy MJ. Endothelial dysfunction occurs in children with two genetic hyperlipidemias: improvement with antioxidant vitamin therapy. *J Pediatr*. 1998; 133: 35–40.
  31. Engler MM, Engler MB, Malloy M, Chiu E, Besio D, Paul S, Stuehlinger M, Morrow J, Ridker P, Rifai N, Mietus-Snyder M. Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004; 42: 672–679.
  32. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992; 89: 525–584.
  33. Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S, Defesche JC, Bakker HD, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia: data in more than 1000 children. *Circulation*. 2003; 107: 1473–1478.
  34. Gidding SS. New cholesterol guidelines for children? *Circulation*. 2006; 114: 989–991.
  35. Dennison BA, Jenkins PL, Pearson TA. Challenges to implementing the current pediatric cholesterol screening guidelines into practice. *Pediatrics*. 1994; 94: 296–302.
  36. Rifai N, Neufeld E, Ahlstrom P, Rimm E, D’Angelo L, Hicks JM. Failure of current guidelines for cholesterol screening in urban African-American adolescents. *Pediatrics*. 1996; 98: 383–388.
  37. Rastam L, Hannan PJ, Luepker RV, Mittelmark MB, Murray DM, Slater JS. Seasonal variation in plasma cholesterol distributions: implications for screening and referral. *Am J Prev Med*. 1992; 8: 360–366.
  38. Williams RR, Hunt SC, Barlow GK, Wu LL, Hopkins PN, Schumacher MC, Hasstedt SJ, Ware J, Chamberlain RM, Weinberg AD, Gotto AM. Prevention of familial cardiovascular disease by screening for family history and lipids in youths. *Clin Chem*. 1992; 38: 1555–1560.
  39. Bachman RP, Schoen EJ, Stembridge A, Jurecki ER, Imagire RS. Compliance with childhood cholesterol screening among members of a prepaid health plan. *Am J Dis Child*. 1993; 147: 382–385.
  40. Griffin TC, Christoffel KK, Binns HJ, McGuire PA. Family history evaluation as a predictive screen for childhood hypercholesterolemia: Pediatric Practice Research Group. *Pediatrics*. 1989; 84: 365–373.
  41. Diller PM, Huster GA, Leach AD, Laskarzewski PM, Sprecher DL. Definition and application of the discretionary screening indicators according to the National Cholesterol Education Program for Children and Adolescents. *J Pediatr*. 1995; 126: 345–352.
  42. Kwiterovich PO Jr, Heiss G, Johnson N, Chase GA, Tamir I, Rifkind B. Assessment of plasma total cholesterol as a test to detect elevated low density (beta) lipoprotein cholesterol levels (type IIa hyperlipoproteinemia) in young subjects from a population-based sample. *Am J Epidemiol*. 1982; 115: 192–204.
  43. Dennison BA, Kikuchi DA, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Serum total cholesterol screening for the detection of elevated low-density lipoprotein in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1990; 85: 472–479.
  44. Srinivasan SR, Wattigney W, Webber LS, Berenson GS. Race and gender differences in serum lipoproteins of children, adolescents, and young adults: emergence of an adverse lipoprotein pattern in white males: the Bogalusa Heart Study. *Prev Med*. 1991; 20: 671–684.
  45. Jolliffe CJ, Janssen I. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents. *Circulation*. 2006; 114: 1056–1062.
  46. Benuck I, Gidding SS, Donovan M. Year-to-year variability of cholesterol levels in a pediatric practice. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995; 149: 292–296.
  47. Gidding SS, Stone NJ, Bookstein LC, Laskarzewski PM, Stein EA. Month-to-month variability of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins and the impact of acute infection in adolescents. *J Pediatr*. 1998; 133: 242–246.
  48. Windorski SK, Kalb KA. Educating NPs to educate patients: cholesterol screening in pediatric primary care. *J Pediatr Health Care*. 2002; 16: 60–66.
  49. Nader PR, Yang M, Luepker RV, Parcel GS, Pirie P, Feldman HA, Stone EJ, Webber LS. Parent and physician response to children’s cholesterol values of 200 mg/dL or greater: the Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health Experiment. *Pediatrics*. 1997; 99: E5.
  50. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S, Robinson TN, Scott BJ, St Jeor S, Williams CL. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation*. 2005; 111: 1999–2012.
  51. Boyd GS, Koenigsberg J, Falkner B, Gidding S, Hassink S. Effect of obesity and high blood pressure on plasma lipid levels in children and adolescents. *Pediatrics*. 2005; 116: 442–446.
  52. Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: the Dietary Intervention Study in Children (DISC): The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group. *JAMA*. 1995; 273: 1429–1435.
  53. Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, Van Horn LL, Kwiterovich PO Jr, Simons-Morton DG, Hunsberger SA, Lasser NL, Robson AM, Franklin FA Jr, Lauer RM, Stevens VJ, Friedman LA, Dorgan JF, Greenlick MR, for the DISC Collaborative Research Group. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics*. 2001; 107: 256–264.
  54. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ, for the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association.

- Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227-239.
55. McMahan CA, McGill HC, Gidding SS, Malcom GT, Newman WP, Tracy RE, Strong JP, for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. PDAY risk score predicts advanced coronary artery atherosclerosis in middle-aged persons as well as youth. *Atherosclerosis*. 2006; 190: 370-377.
  56. McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill HC Jr, for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research Group. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. *Pediatrics*. 2006; 118: 1447-1455.
  57. McGill HC Jr, McMahan CA. Determinants of atherosclerosis in the young: Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 30T-36T.
  58. 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 (pt 1): 1175-1182.
  59. Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR Jr, Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr*. 2001; 138: 469-473.
  60. Sinaiko AR, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Moran A, Luepker R, Rocchini AP, Prineas RJ. Insulin resistance syndrome in childhood: associations of the euglycemic insulin clamp and fasting insulin with fatness and other risk factors. *J Pediatr*. 2001; 139: 700-707.
  61. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*. 2002; 288: 1728-1732.
  62. Jiang X, Srinivasan SR, Bao W, Berenson GS. Association of fasting insulin with blood pressure in young individuals: the Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med*. 1993; 153: 323-328.
  63. Falkner B, Hulman S, Kushner H. Insulin-stimulated glucose utilization and borderline hypertension in young adult blacks. *Hypertension*. 1993; 22: 18-25.
  64. Rocchini AP, Katch V, Kveselis D, Moorehead C, Martin M, Lampman R, Gregory M. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension*. 1989; 14: 367-374.
  65. Rocchini AP, Key J, Bondie D, Chico R, Moorehead C, Katch V, Martin M. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med*. 1989; 321: 580-585.
  66. Su HY, Sheu WH, Chin HM, Jeng CY, Chen YD, Reaven GM. Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive and hypertensive obese individuals. *Am J Hypertens*. 1995; 8: 1067-1071.
  67. Rocchini AP, Moorehead C, Katch V, Key J, Finta KM. Forearm resistance vessel abnormalities and insulin resistance in obese adolescents. *Hypertension*. 1992; 19 (pt 2): 615-620.
  68. Laakso M, Barrett-Connor E. Asymptomatic hyperglycemia is associated with lipid and lipoprotein changes favoring atherosclerosis. *Arteriosclerosis*. 1989; 9: 665-672.
  69. Garg A, Helderman JH, Koffler M, Ayuso R, Rosenstock J, Raskin P. Relationship between lipoprotein levels and in vivo insulin action in normal young white men. *Metabolism*. 1988; 37: 982-987.
  70. Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH. Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profiles in premenopausal women. *Metabolism*. 1984; 33: 68-75.
  71. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Pugh J, Patterson JK. Do upper-body and centralized adiposity measure different aspects of regional body-fat distribution? Relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus, lipids, and lipoproteins. *Diabetes*. 1987; 36: 43-51.
  72. Haffner SM, Fong D, Hazuda HP, Pugh JA, Patterson JK. Hyperinsulinemia, upper body adiposity, and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism*. 1988; 37: 338-345.
  73. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982; 54: 254-260.
  74. Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women: importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest*. 1983; 72: 1150-1162.
  75. Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med*. 1974; 57: 551-560.
  76. Reaven GM, Lerner RL, Stern MP, Farquhar JW. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest*. 1967; 46: 1756-1767.
  77. Zavaroni I, Dall'Aglio E, Alpi O, Bruschi F, Bonora E, Pezzarossa A, Butturini U. Evidence for an independent relationship between plasma insulin and concentration of high density lipoprotein cholesterol and triglyceride. *Atherosclerosis*. 1985; 55: 259-266.
  78. Steinbeck KS. The importance of physical activity in the prevention of overweight and obesity in childhood: a review and an opinion. *Obes Rev*. 2001; 2: 117-130.
  79. Stalder M, Pometta D, Suenram A. Relationship between plasma insulin levels and high density lipoprotein cholesterol levels in healthy men. *Diabetologia*. 1981; 21: 544-548.
  80. Pykalisto OJ, Smith PH, Brunzell JD. Determinants of human adipose tissue lipoprotein lipase: effect of diabetes and obesity on basal- and diet-induced activity. *J Clin Invest*. 1975; 56: 1108-1117.
  81. Sadur CN, Yost TJ, Eckel RH. Insulin responsiveness of adipose tissue lipoprotein lipase is delayed but preserved in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984; 59: 1176-1182.
  82. Golay A, Zech L, Shi MZ, Chiou YA, Reaven GM, Chen YD. High density lipoprotein (HDL) metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus: measurement of HDL turnover using tritiated HDL. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 65: 512-518.
  83. Wheeler KA, West RJ, Lloyd JK, Barley J. Double blind trial of bezafibrate in familial hypercholesterolaemia. *Arch Dis Child*. 1985; 60: 34-37.
  84. Colletti RB, Neufeld EJ, Roff NK, McAuliffe TL, Baker AL, Newburger JW. Niacin treatment of hypercholesterolemia in children. *Pediatrics*. 1993; 92: 78-82.
  85. Bloomgarden ZT. American Diabetes Association annual meeting, 1999: dyslipidemia, endothelial dysfunction, and glycosylation. *Diabetes Care*. 2000; 23: 690-698.
  86. El Sabrout R, Weiss R, Butt F, Rashid I, Delaney V, Qadir M, Hanson P, Butt K. Improved lipid profile and blood sugar control in pediatric renal transplant recipients using sirolimus-tacrolimus combination. *Transplant Proc*. 2002; 34: 1946-1947.
  87. Chin C, Gamberg P, Miller J, Luikart H, Bernstein D. Efficacy and safety of atorvastatin after pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21: 1213-1217.
  88. Lainka E, Oezbek S, Falck M, Ndagijimana J, Niehues T. Marked dyslipidemia in human immunodeficiency virus-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Pediatrics*. 2002; 110: 56.
  89. Rumbo C, Betzhold J, Merati S, Shneider BL. Autoimmune hyperlipidemia in a child with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2002; 35: 196-199.
  90. Ilowite NT, Copperman N, Leicht T, Kwong T, Jacobson MS. Effects of dietary modification and fish oil supplementation on dyslipoproteinemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1995; 22: 1347-1351.
  91. Tonstad S, Knudtson J, Sivertsen M, Refsum H, Ose L. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 1996; 129: 42-49.
  92. McCrindle BW, O'Neill MB, Cullen-Dean G, Helden E. 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.
93. Tonstad S, Ose L. Colestipol tablets in adolescents with familial hypercholesterolemia. *Acta Paediatr*. 1996; 85: 1080–1082.
  94. 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: 715–721.
  95. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Scott R, Perron P, Dobbelaere D, Saborio M, Tuohy MB, Stepanavage M, Sapre A, Gumbiner B, Mercuri M, van Trotsenburg AS, Bakker HD, Kastelein JJ, for the Simvastatin in Children Study Group. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation*. 2002; 106: 2231–2237.
  96. Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ, van Diermen DE, Groenemeijer BE, van den EA, Buller HR, Bakker HD. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res*. 1996; 39: 867–871
  97. Lambert M, Lupien PJ, Gagne C, Levy E, Blaichman S, Langlois S, Hayden M, Rose V, Clarke JT, Wolfe BM, Clarson C, Parsons H, Stephure DK, Potvin D, Lambert J. Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: effect of lovastatin: Canadian Lovastatin in Children Study Group. *Pediatrics*. 1996; 97: 619–628.
  98. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO Jr, Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS, Brewster TG, Hopkins P, Davidson M, Graham K, Arensman F, Knopp RH, DuJovne C, Williams CL, Isaacsohn JL, Jacobsen CA, Laskarzewski PM, Ames S, Gormley GJ. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 281: 137–144.
  99. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, Stein E, Cho M, Tate A, Johnson-Levonas AO, Kwiterovich PO. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics*. 2005; 116: 682–688.
  100. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2003; 143: 74–80.
  101. Tonstad S, Sivertsen M, Aksnes L, Ose L. Low dose colestipol in adolescents with familial hypercholesterolemia. *Arch Dis Child*. 1996; 74: 157–160.
  102. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K, for the NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1578–1588.
  103. Armani A, Toth PP. Colesevelam hydrochloride in the management of dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006; 4: 283–291.
  104. Kwiterovich PO Jr. State-of-the-art update and review: clinical trials of lipid-lowering agents. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 3U–17U.
  105. Ducobu J, Brasseur D, Chaudron JM, Deslypere JP, Harvenge C, Muls E, Thomson M. Simvastatin use in children. *Lancet*. 1992; 339: 1488.
  106. Hedman M, Matikainen T, Fohr A, Lappi M, Piippo S, Nuutinen M, Antikainen M. Efficacy and safety of pravastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective clinical follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 1942–1952.
  107. Firth JC, Marais AD, Byrnes P, Fusco RA, Bonnici F. Fluvastatin in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Cardiol Young*. 2000; 10 (suppl 2): 35.
  108. Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA, Kastelein JJ, Harris S, Pears J, Hutchinson HG. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol*. 2004; 94: 882–888.
  109. de Jongh S, Kerckhoffs MC, Grootenhuys MA, Bakker HD, Heymans HS, Last BF. Quality of life, anxiety and concerns among statin-treated children with familial hypercholesterolemia and their parents. *Acta Paediatr*. 2003; 92: 1096–1101.
  110. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E, for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002; 105: 2469–2475.
  111. Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C, Bojunga S, Rossig L, Heeschen C, Dimmeler S, Zeiher AM. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: clinical evidence for “pleiotropic” functions of statin therapy. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1182–1190.
  112. Daniels SR. Exercise and lipid abnormalities. *Pediatr Cardiol*. 1999; 20: 71–77.
  113. Tolfrey K, Jones AM, Campbell IG. The effect of aerobic exercise training on the lipid-lipoprotein profile of children and adolescents. *Sports Med*. 2000; 29: 99–112.
  114. Katzmarzyk PT, Malina RM, Bouchard C. Physical activity, physical fitness, and coronary heart disease risk factors in youth: the Quebec Family Study. *Prev Med*. 1999; 29: 555–562.
  115. Tolfrey K, Campbell IG, Jones AM. Selected predictor variables and the lipid-lipoprotein profile of prepubertal girls and boys. *Med Sci Sports Exerc*. 1999; 31: 1550–1557.
  116. Tolfrey K, Campbell IG, Batterham AM. Exercise training induced alterations in prepubertal children’s lipid-lipoprotein profile. *Med Sci Sports Exerc*. 1998; 30: 1684–1692.
  117. Eisenmann JC. Blood lipids and lipoproteins in child and adolescent athletes. *Sports Med*. 2002; 32: 297–307.
  118. 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 (suppl 1): S15–S21.
  119. Kemper HC, Twisk JW, Koppes LL, van Mechelen W, Post GB. A 15-year physical activity pattern is positively related to aerobic fitness in young males and females (13–27 years). *Eur J Appl Physiol*. 2001; 84: 395–402.
  120. Talvia S, Lagstrom H, Rasanen M, Salminen M, Rasanen L, Salo P, Viikari J, Ronnema T, Jokinen E, Vahlberg T, Simell O. A randomized intervention since infancy to reduce intake of saturated fat: calorie (energy) and nutrient intakes up to the age of 10 years in the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158: 41–47.
  121. Rask-Nissila L, Jokinen E, Ronnema T, Viikari J, Tammi A, Niinikoski H, Seppanen R, Tuominen J, Simell O. Prospective, randomized, infancy-onset trial of the effects of a low-saturated-fat, low-cholesterol diet on serum lipids and lipoproteins before school age: the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP). *Circulation*. 2000; 102: 1477–1483.
  122. Niinikoski H, Viikari J, Ronnema T, Lapinleimu H, Jokinen E, Salo P, Seppanen R, Leino A, Tuominen J, Valimaki I, Simell O. Prospective randomized trial of low-saturated-fat, low-cholesterol diet during the first 3 years of life: the STRIP baby project. *Circulation*. 1996; 94: 1386–1393.
  123. Kaitosaari T, Ronnema T, Raitakari O, Talvia S, Kallio K, Volanen I, Leino A, Jokinen E, Valimaki I, Viikari J, Simell O. Effect of 7-year infancy-onset dietary intervention on serum lipoproteins and lipoprotein subclasses in healthy children in the prospective, randomized Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children (STRIP) study. *Circulation*. 2003; 108: 672–677.
  124. Stein EA, Mendelsohn D, Fleming M, Barnard GD, Carter KJ, du Toit PS, Hansen JD, Bersohn I. Lowering of plasma cholesterol levels in free-living adolescent males: use of natural and synthetic polyunsaturated foods to provide balanced fat diets. *Am J Clin Nutr*. 1975; 28: 1204–1216.
  125. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gilman MW, Lichtenstein AH, Rattay KT, Steinberger J, Stettler N, Van HL, for

- the American Heart Association, American Academy of Pediatrics. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners: consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2005; 112: 2061–2075.
126. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Paul SM, Kulkarni KR, Mietus-Snyder ML. Effect of docosahexaenoic acid on lipoprotein subclasses in hyperlipidemic children (the EARLY study). *Am J Cardiol*. 2005; 95: 869–871.
127. 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.
128. Davidson MH, Dugan LD, Burns JH, Sugimoto D, Story K, Drennan K. A psyllium-enriched cereal for the treatment of hypercholesterolemia in children: a controlled, double-blind, crossover study. *Am J Clin Nutr*. 1996; 63: 96–102.
129. Laurin D, Jacques H, Moorjani S, Steinke FH, Gagne C, Brun D, Lupien PJ. Effects of a soy-protein beverage on plasma lipoproteins in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*. 1991; 54: 98–103.
130. Widhalm K, Brazda G, Schneider B, Kohl S. Effect of soy protein diet versus standard low fat, low cholesterol diet on lipid and lipoprotein levels in children with familial or polygenic hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 1993; 123: 30–34.
131. Gulesserian T, Widhalm K. Effect of a rapeseed oil substituting diet on serum lipids and lipoproteins in children and adolescents with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Nutr*. 2002; 21: 103–108.
132. Miettinen TA, Gylling H. Plant stanol and sterol esters in prevention of cardiovascular diseases. *Ann Med*. 2004; 36: 126–134.
133. Tammi A, Ronnema T, Gylling H, Rask-Nissila L, Viikari J, Tuominen J, Pulkki K, Simell O. Plant stanol ester margarine lowers serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations of healthy children: the STRIP project: Special Turku Coronary Risk Factors Intervention Project. *J Pediatr*. 2000; 136: 503–510.
134. Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA. Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 1995; 36: 1807–1812.
135. Berthold HK, Sudhop T, von Bergmann K. Effect of a garlic oil preparation on serum lipoproteins and cholesterol metabolism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 279: 1900–1902.
136. Superko HR, Krauss RM. Garlic powder, effect on plasma lipids, postprandial lipemia, low-density lipoprotein particle size, high-density lipoprotein subclass distribution and lipoprotein(a). *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 321–326.
137. Isaacsohn JL, Moser M, Stein EA, Dudley K, Davey JA, Liskov E, Black HR. Garlic powder and plasma lipids and lipoproteins: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 1189–1194.
138. McCrindle BW, Helden E, Conner WT. Garlic extract therapy in children with hypercholesterolemia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998; 152: 1089–1094.
139. Raitakari OT, Ronnema T, Jarvisalo MJ, Kaitosaari T, Volanen I, Kallio K, Lagstrom H, Jokinen E, Niinikoski H, Viikari JS, Simell O. Endothelial function in healthy 11-year-old children after dietary intervention with onset in infancy: the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for children (STRIP). *Circulation*. 2005; 112: 3786–3794.
140. Koeijvoets KC, Rodenburg J, Hutten BA, Wiegman A, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Low-density lipoprotein receptor genotype and response to pravastatin in children with familial hypercholesterolemia: substudy of an intima-media thickness trial. *Circulation*. 2005; 112: 3168–3173.
141. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Chiu EY, Schloetter MC, Paul SM, Stuehlinger M, Lin KY, Cooke JP, Morrow JD, Ridker PM, Rifai N, Miller E, Witztum JL, Mietus-Snyder M. Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia: Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) Trial. *Circulation*. 2003; 108: 1059–1063.
142. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, Ross C, Arnold A, Sleight P, Probstfield J, Dagenais GR, for the HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293: 1338–1347.
143. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 294: 56–65.
144. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342: 154–160.
145. Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR, Heinonen OP. Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet*. 1997; 349: 1715–1720.
146. Engler MB, Engler MM, Chen CY, Malloy MJ, Browne A, Chiu EY, Kwak HK, Milbury P, Paul SM, Blumberg J, Mietus-Snyder ML. Flavonoid-rich dark chocolate improves endothelial function and increases plasma epicatechin concentrations in healthy adults. *J Am Coll Nutr*. 2004; 23: 197–204.
147. de Jongh S, Vissers MN, Rol P, Bakker HD, Kastelein JJ, Stroes ES. Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolaemia. *J Inherit Metab Dis*. 2003; 26: 343–351.
148. Jakulj L, Vissers MN, Rodenburg J, Wiegman A, Trip MD, Kastelein JJ. Plant stanols do not restore endothelial function in pre-pubertal children with familial hypercholesterolemia despite reduction of low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Pediatr*. 2006; 148: 495–500.
149. Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118: 1683–1691.