

Nuevos factores de riesgo cardiovascular detectables en la edad pediátrica

J. Dalmau Serra

Hospital Infantil La Fe. Valencia.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54 [Supl 3]: 4-8)

La enfermedad vascular (EV) (infarto de miocardio, angina, cerebrovascular y vascular periférica) tiene una patogenia aún no totalmente bien conocida en la que intervienen varios factores. Desde hace 40 años, tras la publicación del primer informe del estudio Framingham¹, se ha identificado una serie de estos factores, denominados desde entonces como factores de riesgo (FR) de EV, en oposición al concepto de otras enfermedades en la que un solo factor es la causa de la enfermedad (p. ej., la ausencia de una determinada enzima ocasiona una determinada enfermedad metabólica –fenilcetonuria, tirosinemia, etc.–, o un determinado virus produce una determinada enfermedad –rubéola, sarampión, etc.–. El término FR no implica causalidad, sino más bien una serie de circunstancias biológicas que identifican a las personas con riesgo de padecer EV². Entre los FR clásicos están el aumento del colesterol total (C-total) y colesterol unido a las lipoproteínas de baja intensidad (C-LDL), diabetes, disminución del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (L-HDL), obesidad, sedentarismo, historia familiar de arteriosclerosis, aumento de edad y sexo masculino. Todos estos factores, salvo los tres últimos, son modificables, por lo que los esfuerzos en salud pública están dirigidos a modificarlos favorablemente. Con ello se ha conseguido un descenso de la morbi-mortalidad atribuida a algunos de los FR, aunque no a

todos (p. ej., el tabaquismo)³. Sin embargo, los cambios socioeconómicos que ha habido en el mundo en los últimos años (cambios en los patrones de alimentación, estilo de vida, etc.) hace que la EV se haya generalizado en todos los estratos sociales y en todos los países, incluidos los menos desarrollados. Por otro lado, entre el 25 y el 40% de pacientes que padecen EV no tienen ninguno de los FR mencionados⁴, lo cual indica la precariedad de los conocimientos actuales sobre la etiopatogenia de la EV. Por ello en los últimos años diferentes estudios epidemiológicos y de investigación básica han identificado “nuevos” FR, muchos de los cuales aún no han sido suficientemente validados^{2,3,5}. En la tabla 1 se muestra los propuestos como nuevos FR de los que se dispone evidencias científicas de que se comportan como tales.

Dada la magnitud del problema que constituye la aterosclerosis, la prevención primaria de la EV debe extenderse a todos los FR, clásicos y nuevos, y a todas las edades. Desde hace años la pediatría se ocupa de dicha prevención en los FR en los que pueden actuar y, en concreto, la prevención y/o tratamiento de la hipercolesterolemia se ha generalizado. Sin embargo, la detección de los nuevos FR en la edad pediátrica es infrecuente a pesar de que alguno de ellos sí pueden detectarse en este período de edad tal como ha sido constatado en algunos estudios, que se comentan a continuación.

TABLA 1. “Nuevos” factores de riesgo cardiovascular

Proaterogénicos
Homocisteína
C-LDL oxidado
Apolipoproteína E-2 y E-4
Lp (a)
Protrombóticos
Factores hemostáticos
Fibrinógeno
Inhibidor del activador del plasminógeno
Factores hemorreológicos
Factor VII
Lp (a)

LIPOPROTEÍNA (A)

La lipoproteína (a) (Lp [a]) es una variante de la lipoproteína de baja densidad cuya fracción proteica, la apoproteína B, está unida mediante un enlace covalente a una glucoproteína, la apoproteína (a) (apo [a])^{6,7}. La fracción LDL interviene en la aterogénesis mientras que la apo (a), por su similitud estructural con el plasminógeno, compete con éste para unirse a la fibrina con lo que disminuye la fibrinólisis y es por tanto trombogénica⁷. El 90% de su concentración plasmática está genéticamente determinada, siendo el 10% restante dependiente de algunos factores ambientales como el ejercicio, la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados o trans, y ciertos medicamentos (ácido ni-

cotínico)⁶. En la población general las concentraciones plasmáticas de Lp (a) no están relacionadas con las de las otras lipoproteínas⁷, mientras que en personas con hipercolesterolemia familiar suelen estar más elevadas^{8,9} aunque existen estudios contradictorios al respecto⁷. Existe una estrecha correlación entre los niveles de Lp (a) al año de edad con la de los padres¹⁰ y altas concentraciones son discriminatorias de hipercolesterolemia y accidentes vasculares en padres y abuelos⁹⁻¹¹.

Las concentraciones de Lp (a) varían desde 0 hasta 200 mg/dl, mostrando una distribución no gaussiana con tendencia a la acumulación hacia los valores inferiores en la curva de distribución⁶. En nuestra serie¹² la concentración media fue de $14,7 \pm 20,6$ mg/dl, con una mediana de 7 mg/dl, y con Lp (a) > 30 mg/dl en el 17,2% de los casos. Estas cifras son semejantes a las halladas por otros autores españoles^{13,14}.

La Lp (a) es un factor de riesgo trombogénico demostrado, aunque su cuantificación y mecanismo de acción no es bien conocido. Se ha demostrado que este riesgo es mayor conforme aumenta su concentración en plasma, siendo evidente por encima de 30 mg/dl y multiplicándose el riesgo 2-3 veces cuando excede los 50 mg/dl⁷. Dado que el componente trombogénico de la Lp (a) es la apo (a), el estudio de ésta aporta datos sobre el riesgo en las personas que tienen hiper-Lp (a), independientemente de las concentraciones de otras lipoproteínas. Wang et al¹⁵ hallaron una correlación significativa entre los niveles de Lp (a) en el niño y los de su *best-fit* parental (aquel padre o madre cuyos niveles de Lp [a]/isoforma de apo [a] más se asemeja a los del hijo). Nosotros hallamos que la correlación es más significativa cuando se compara los niveles de apo (a) de los niños con la de sus padres que al comparar las concentraciones de Lp (a) de los niños con la de los padres¹⁶. Se han descrito por lo menos 34 isoformas de apo (a), de las cuales 6 son mayoritarias y su acción trombogénica difiere entre sí; las isoformas de bajo peso molecular son las que tienen mayor semejanza estructural con el plasminógeno y por tanto mayor capacidad de interferir la fibrinólisis. Islam et al¹⁷ hallaron que las concentraciones de las isoformas de bajo peso molecular eran más altas en niños con historia familiar de EV o infarto que los que no tenían dichos antecedentes, así como una relación inversa entre estas isoformas pequeñas de apo (a) y Lp (a). Nosotros también hallamos esta relación inversa, de tal manera que el 77% de sujetos que tenían Lp (a) > 30 mg/dl tenían isoformas pequeñas de apo (a) mientras que en las que la Lp (a) era < 30 sólo el 32% tenían apo (a) pequeñas; además, el peso molecular de la isoforma mayoritaria en el primer grupo era de 592 ± 38 kd y en el segundo 656 ± 65 kd ($p = 0,001$). Más aún, al estudiar diversos parámetros fibrinolíticos hallamos en el grupo de Lp (a) > 30 mg/dl que la generación de plasmina era "patológica" en el 80% de los sujetos frente al 10% con los del segundo grupo¹⁸. En resumen, los niños con Lp (a) > 30 mg tienen predominio de

apo (a) de bajo peso molecular, las cuales se correlacionan con las de sus padres (posible herencia autosómica dominante) y tienen una mayor capacidad trombogénica.

En conclusión, la determinación de la Lp (a) ayuda a identificar a niños y adolescentes con futuro riesgo de EV. Dado que la hiperlipoproteinemia (a) no tiene ningún tratamiento eficaz⁷, su determinación sólo estaría indicada en determinadas condiciones: *a*) pacientes afectos de hipercolesterolemia familiar en los que haya que valorar el iniciar o no un tratamiento farmacológico; *b*) en sujetos de familias con historia de EV precoz con el fin de evaluar cada uno de los FR.

FIBRINÓGENO, FACTORES HEMORREOLÓGICOS Y HEMOSTÁTICOS

Desde hace dos años se sabe que la viscosidad sanguínea desempeña un importante papel en la aterotrombogenesis por lo que la hemorreología como ciencia que estudia las propiedades del flujo sanguíneo y su interacción con los elementos formes ha adquirido una importancia creciente¹⁹. La viscosidad sanguínea viene modulada fundamentalmente por el número de hematíes, su agregabilidad y deformabilidad, y por la viscosidad del plasma la cual depende en gran medida del fibrinógeno; así mismo, el fibrinógeno, junto con la velocidad de cizallamiento (roce) de las diferentes capas sanguíneas en el interior de un vaso, influye considerablemente en la agregación eritrocitaria; la deformabilidad de los hematíes depende de la composición lipídica de su membrana y de la velocidad de cizallamiento de las capas sanguíneas (tabla 2). El aumento del hematócrito, del fibrinógeno y de la agregación eritrocitaria aumentan la viscosidad sanguínea, la cual al enlentecer el flujo favorece el daño endotelial y por tanto el desarrollo de la aterosclerosis, por lo que tanto la viscosidad plasmática como el fibrinógeno son considerados en adultos como factores de riesgo de EV^{20,21}. Sin embargo, existen muy escasos datos hemorreológicos en población pediátrica. Nosotros hallamos en cuarenta pacientes afectados de hipercolesterolemia familiar alteraciones hemo-

TABLA 2. Factores determinantes de la viscosidad sanguínea

Hematócrito
Viscosidad plasmática
Fibrinógeno
LDL-apoproteínas
Globulinas
Agregabilidad eritrocitaria
Fibrinógeno
Velocidad de cizallamiento
Deformabilidad eritrocitaria
Composición lipídica de membrana
Relación superficie-volumen

reológicas consistentes en una mayor agregación eritrocitaria y viscosidad plasmática con respecto a un grupo control, aunque no suficientemente como para aumentar significativamente la viscosidad sanguínea ya que no hubo aumentos significativos del fibrinógeno^{22,23} ni de la deformabilidad de los hematíes²⁴, patrón hemorreológico que también se halla alterado en pacientes de hipercolesterolemia poligénica aunque en menor intensidad²⁵; existe así mismo una alteración en la composición lipídica (cociente colesterol/fosfolípidos) de la membrana eritrocitaria²⁶. Estas alteraciones aparecen antes de que se incremente la concentración de marcadores precoces del daño endotelial como la trombomodulina²⁷. Todo ello sugiere que niños y adolescentes afectos de hipercolesterolemia presentan alteraciones hemorreológicas que pueden estar en relación con la propia dislipemia, que preceden al deterioro endotelial y que pueden contribuir al desarrollo de la lesión ateromatosa. Estas alteraciones no se modifican con el tratamiento con colestiramina^{28,29}.

La obesidad per se es un factor de riesgo de EV². Cuando se estudia el perfil hemorreológico en pacientes obesos se encuentra que está sensiblemente alterado ya que además de la viscosidad plasmática y agregabilidad eritrocitaria, se encuentra incrementado la concentración de fibrinógeno³⁰. Estos parámetros alterados tienden a mejorar en los pacientes que adelgazan^{30,31}.

Los pacientes obesos constituyen una población de especial riesgo de EV, ya que además de los cambios hemorreológicos citados, tienen diferentes parámetros hemostáticos alterados, como factor inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI 1), dímero D, activador tisular del plasminógeno, del tiempo de lisis de las euglobulinas, factor VII, etc., así como del propio fibrinógeno, que confiere un patrón de hipofunción fibrinolítica (fig. 1). Estos parámetros se correlacionan en mayor o menor medida con alguno de los componentes de la grasa corporal (fundamentalmente con la visceral), con el índice de masa cor-

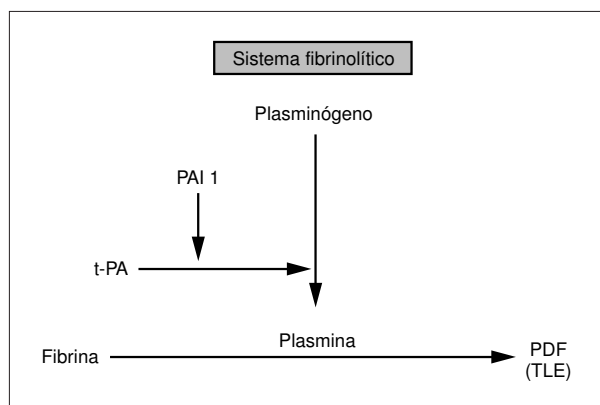


Figura 1. PAI 1, inhibidor del activador del plasminógeno; t-PA, activador tisular del plasminógeno; PDF, productos de degradación de la fibrina; TLE, tiempo lisis en globulinas.

poral, con la concentración de triglicéridos y/o con la de insulina, aunque no hay unanimidad en los escasos estudios pediátricos realizados³²⁻³⁴. Nosotros encontramos en una amplia serie de pacientes obesos un aumento significativo del PAI-1, del tiempo de lisis de las euglobulinas y del fibrinógeno con respecto a los controles, lo que les confiere un patrón de hipofibrinólisis que en edades posteriores está asociado a EV. Es más, actualmente se considera en adultos que el PAI-1 elevado forma parte del síndrome X, lo que refuerza la hipótesis que las alteraciones hemostáticas descritas constituyen un factor de riesgo detectable en la edad pediátrica³⁶. La pérdida de peso se asocia a la mejoría de alguno de los parámetros hemostáticos, especialmente del PAI-1^{37,38} lo que resalta la importancia del tratamiento de la obesidad a estas edades.

HOMOCISTEÍNA

La homocisteína (Hcy) es un aminoácido sulfurado formado a partir de la metionina que se metaboliza mediante una transulfuración a cisteína (reacción mediada por la cistationina- β -sintetasa), o se recicla a metionina mediante una remetilación (reacción en la que están involucrados el ácido fólico, la vitamina B₁₂ y la metiltetrahidrofolato-reductasa, MTHFR). La deficiencia de la cistationina- β -sintetasa ocasiona una enfermedad innata metabólica, la homocistinuria, que es la principal causa de hiperhomocistinemia severa (100-400 $\mu\text{mol/l}$). Una mutación en el gen de la MTHFR, en concreto en el nucleótido 677 (C \rightarrow T; alanina \rightarrow valina), es una causa más común aunque menos grave de hiperhomocistinemia ($> 15 \mu\text{mol/l}$)³⁹.

Desde que hace más de treinta años se relacionó la homocistinuria con aterosclerosis precoz y con trombosis se han hecho numerosos estudios sobre el metabolismo y efectos de la Hcy. Los mecanismos por los que la Hcy actúa sobre el sistema cardiovascular pueden explicarse mediante dos procesos interrelacionados: a) tromboembolismo, en el que entre otros estarían involucrados la activación de factores endoteliales procoagulantes y la unión de la Lp (a) a la fibrina; b) aterosclerosis, que estaría ocasionada por una citotoxicidad endotelial reflejada por el aumento de marcadores del daño endotelial, por disminuir la generación de óxido nítrico y por capacidad oxidante de la propia Hcy⁴⁰. Aunque muchos de estos estudios han sido realizados *in vitro*, actualmente hay numerosos datos epidemiológicos que sugieren que la Hcy es un factor de riesgo independiente de EV, infarto de miocardio, hemorragia cerebral y tromboembolismo venoso^{30,40}, aunque sigue existiendo controversia sobre si los aumentos de la Hcy son la causa o el efecto⁴¹⁻⁴³. En cualquier caso, dado que la hiperhomocistinemia se relaciona con diferentes factores nutricionales, principalmente con concentraciones bajas de ácido fólico y vitamina B₁₂, se está postulando suplementos con estas vitaminas⁴⁴ con el fin de disminuir la concentración de Hcy desde los 15-17 $\mu\text{mol/l}$ (considerados hasta ahora como límite superior normal³⁹ hasta $< 12 \mu\text{mol/l}$)⁴⁵.

Se han realizado pocos estudios en la edad pediátrica para conocer las concentraciones de [Hcy] y su posible importancia. Tonstad et al⁴⁶ estudiaron 678 niños(as) entre 8-12 años, en los que la Hcy era $5,3 \pm 1,1 \mu\text{mol/l}$, sensiblemente inferior en 42 niños/as en que un familiar de primer grado había fallecido por EV antes de los 55 años en los cuales su Hcy fue $5,9 \pm 1,4 \mu\text{mol/l}$. De Laet et al⁴⁷ estudiaron un amplio número de sujetos, distribuidos en 3 grupos de edad, con las siguientes concentraciones de Hcy: 5-9 años $6,2 \mu\text{mol/l}$, 10-14 años $7,0 \mu\text{mol/l}$ y 15-19 años $8,8 \mu\text{mol/l}$. En ambos estudios no hubo diferencias por sexo, y la Hcy se correlacionó inversamente con la concentración de folatos. El estudio español más amplio ha sido efectuado por Vilaseca et al⁴⁸ que hallaron las siguientes concentraciones de Hcy: < 10 años $5,8 \mu\text{mol/l}$, 11 a 15 años $6,6 \mu\text{mol/l}$, y 16-18 años $8,1 \mu\text{mol/l}$ (diferencias significativas entre cada grupo), concentraciones semejantes a las obtenidas en nuestro estudio: 5,1, 6,1 y $6,8 \mu\text{mol/l}$ para los mismos grupos de edad⁴⁹.

El estudio de polimorfismos de MTHFR muestra que la mutación T/T es más frecuente en población pediátrica cuyos familiares tienen EV precoz⁵⁰ y en los niños con hemorragia cerebral⁵¹, y que dicha mutación se asocia con concentraciones de Hcy superiores a las de la población control⁴⁹⁻⁵¹.

En resumen, aunque no todos los estudios pediátricos muestran resultados uniformes, las conclusiones comunes son que la Hcy aumenta con la edad, suele asociarse a bajas concentraciones de ácido fólico y a antecedentes familiares de EV y que la mutación T/T se correlaciona significativamente con concentraciones de Hcy superiores a las de las otras mutaciones. Por estos datos se sugiere que las recomendaciones dietéticas de la población general, y especialmente las de los pacientes con hipercolesterolemia familiar, deben incluir los nutrientes que disminuyen la Hcy, especialmente el ácido fólico^{45,46,50}.

CONCLUSIONES

Diferentes estudios epidemiológicos y de investigación básica han demostrado que en adultos existe una serie de "nuevos" FR. Actualmente, algunos de estos FR pueden detectarse en la edad pediátrica, entre los que se encuentran los aumentos de las concentraciones de Lp (a) y Hcy así como alteraciones de parámetros hemorreológicos y hemostáticos. Está por demostrar si estos FR se mantienen hasta la edad adulta incrementando el riesgo de EV, pero su presencia en edades precoces sugiere que la aterosclerosis se inicia en la infancia. Dado que alguno de los FR disminuyen con ciertos tratamientos (disminución de peso, suplementos con ácido fólico), parece razonable la identificación del máximo número de FR en niños y adolescentes de especial riesgo (pacientes con hipercolesterolemia familiar, obesos) para llevar a cabo medidas eficaces de prevención primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J III. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961; 55: 33-50.
2. Hoeg JM: Evaluating coronary heart disease risk. *JAMA* 1997; 277: 1387-1390.
3. Braunwald E: Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: Triumphs, concerns, and opportunities. *N Eng J Med* 1997; 337: 1360-1369.
4. Heller RF, Chinn S, Tunstall Pedoe HD, Rose G. How well can we predict coronary heart disease? Findings in the United Kingdom Heart Disease Prevention Project. *Br Med J* 1984; 288: 1409-1411.
5. Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation* 1998; 97: 1095-1102.
6. Scanu AM. Update on lipoprotein (a). *Curr Op Lipidol* 1991; 2: 253-258.
7. Utermann. Lipoprotein (a). En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 7ª ed. New York: McGraw-Hill, 1995; 1887-1912.
8. Montero C, Dalmau J, Abella A, Martínez C, Bretó M, Brines J. Importancia clínico-epidemiológica de los niveles séricos de la lipoproteína (a) como marcador de riesgo aterogénico en niños obesos y dislipémicos. Efecto del tratamiento dietético. Premio Nestlé Nutrición Infantil. *Soc Valenciana Pediatría* 1993; 77-93.
9. Sánchez-Bayle M, Baeza J, Vila S, Ruíz Jarabo C, Asensio J, Arnaiz P et al. Lipoproteína (a) en niños con hipercolesterolemia como marcador de antecedentes familiares de riesgo cardiovascular. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 53-56.
10. Wilcken DEL, Wang XL, Greenwood J, Lynch J. Lipoprotein (a) and apolipoprotein B and A-1 in children and coronary vascular events in their grandparents. *J Pediatr* 1993; 123: 519-526.
11. Routi T, Ronnema T, Jokinen E, Viikari J, Niinikoski M, Leino A et al. Correlation of toddler serum lipoprotein (a) concentration with parenteral values and grand parents' coronary heart disease. The STRIP baby study. *Acta Pediatr* 1996; 85: 407-412.
12. Montero C, Dalmau J, Bretó M, Martínez C, Brines J, Abella A. Determinación de lipoproteína (a) en una población pediátrica. Frecuencia de la "hiperlipoproteinemia" Lp (a). *An Esp Pediatr* 1994; 41: 78-82.
13. Muñoz MT, Barrios V, Pozo J, González S, Argente J. Niveles de lipoproteína (a) en niños y adolescentes: comparación entre sujetos sanos, dislipémicos y diabéticos dependientes de insulina. *Endocrinología* 1993; 40: 318-323.
14. Gómez-Gerique JA, Porres A, López D, Álvarez LA, Blázquez E, Montoya MT et al. Levels of lipoprotein (a) and plasma lipids in Spanish children aged from 4 to 18 years. *Acta Paediatr* 1996; 85: 38-42.
15. Wang XL, Wilcken DEL, Dudmann PP. Early expression of the apolipoprotein (a) gene: Relationships between infants' and their parents' serum apolipoprotein (a) levels. *Pediatrics* 1992; 89: 401-406.
16. Ferrer B, Dalmau J, Falcó L, Estellés A, España F, Aznar J. Relación entre lipoproteína (a), apoproteína (a) y sus isoformas en padres e hijos. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 587-592.
17. Islam S, Gutin B, Smith C, Treiber F, Kamboh MI. Association of apolipoprotein (a) phenotypes in children with family history of premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1609-1616.
18. Falcó C, Estellés A, Dalmau J, España F, Aznar J. Influence of lipoprotein (a) levels and isoforms on fibrinolytic activity. Study in families with high lipoprotein (a) levels. *Thromb Haemost* 1998; 79: 812-823.

19. Nemerson Y, Turitto VT. The effect of flow on hemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost* 1991; 66: 272-276.
20. Ridker PM, Hennekens CH. Hemostatic risk factors for coronary heart disease. *Circulation* 1991; 83: 1098-1100.
21. Lowe GDO. Blood viscosity and cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 1992; 67: 494-498.
22. Vayá A, Martínez M, Dalmau J, Velert MM, Aznar J. Hemorheological changes in children with familial hypercholesterolemia. *Clin Hemorheol* 1996; 16: 549-557.
23. Vayá A, Martínez M, Dalmau J, Labios M, Aznar J. Hemorheological profile in patients with cardiovascular risk factors. *Haemostasis* 1996; 26: 166-1670.
24. Vayá A, Martínez M, Guillén M, Dalmau J, Aznar J. Erythrocyte deformability in young familial hypercholesterolemics. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998; 19: 43-48.
25. Vayá A, Martínez M, Dalmau J, Aznar J. Hemorheological changes in children with polygenic hypercholesterolemia. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998; 19: 259-262.
26. Martínez M, Vayá A, Gil L, Martí R, Dalmau J, Aznar J. The cholesterol/phospholipid ratio of the erythrocyte membrane in children with familial hypercholesterolemia. Its relationship with plasma lipids and red blood cell aggregability. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998; 18: 259-263.
27. Vayá A, Martínez M, Dalmau J, Martí R, Ballesta A, Aznar J. Plasma thrombomodulin is not increased in familial hypercholesterolemic children with rheological alterations. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998; 19: 133-138.
28. Jay RH, McCarthy SN, Rampling MW, Betteridge DJ. Blood rheology and fibrinogen in children with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1991; 91: 117-121.
29. Dalmau J, Vayá A, Martínez M, Blesa LC, Aznar J. Nuevos marcadores de riesgo aterogénico: Perfil hemorreológico en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 393-397.
30. Martínez M, Vayá A, Gil L, Martí R, Dalmau J, Aznar J. Alteraciones hemorreológicas y obesidad infantil. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 1999; 12: 95-98.
31. Tozzi E, Tozzi-Giancarelli MG, Di Massimo G, Mascioli A, Gentile T, De Matteis F. Hemorheological parameters and body weight loss in obese children. *Clin Hemorheol* 1994; 14: 203-211.
32. Ferguson MA, Gutin B, Owens S, Litaker M, Tracy RP, Allison J. Fat distribution and hemostatic measures in obese children. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1136-1340.
33. Valle M, Gascón F, Martos R, Ruíz FJ, Bermudo F, Rios R et al. Infantile obesity: A situation of atherothrombotic risk?. *Metabolism* 2000; 49: 672-675.
34. Gallistl S, Sudi KM, Borkenstein M, Troebinger M, Weinhandl G, Munteau W. Determinants of haemostatic risk factors for coronary heart disease in obese children and adolescents. *Int J Obes* 2000; 24: 1459-1464.
35. Berbel O, Estellés A, Falcó C, España F, Ferrer B, Dalmau J. Obesidad infantil y riesgo cardiovascular: Hipofibrinolisis. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (supl 3): 70-71.
36. Kasim-Karakas SE. Dietary fat controversy: is it also applicable to children? *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1106-1107.
37. Ferguson MA, Gutin B, Owens S, Barbeau P, Tracy RP, Litaker M. Effects of physical training and its cessation on the hemostatic system of obese children. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1130-1134.
38. Estellés A, Falcó C, Dalmau J, Seguí R, Berbel O, España F et al. Hypofibrinolysis in obese children. Effect of weight loss and influence of PAI-1 promoter 4G/5G genotype. *Haemostasis* 2000; 30 (suppl 1): 5.
39. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-1050.
40. Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine as a novel risk factor for atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 283-291.
41. Brattstrom L, Wilcken EL. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 315-323.
42. Ueland PM, Refsum H, Beresford SAA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 324-332.
43. Scott JM. Homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 333-334.
44. Mohan IV, Stansby G. Nutritional hyperhomocysteinemia. Evidence mounts for its role in vascular disease. *Br Med J* 1999; 318: 1569-1570.
45. Jacobsen DW. Determinants of hyperhomocysteinemia: a matter of nature and nurture. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 641-642.
46. Tonstad S, Refsum H, Sivertsen M, Christophersen B, Ose L, Ueland PM. Relation of total homocysteine and lipid levels in children to premature cardiovascular death in male relatives. *Pediatr Res* 1996; 40: 47-52.
47. De Laet C, Wautrecht JC, Brasseur D, Dramaix M, Boeynaems JM, Decupier J et al. Plasma homocysteine concentrations in a Belgian school-age population. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 968-972.
48. Vilaseca MA, Moyano D, Ferrer I, Artuch R. Total homocysteine in pediatric patients. *Clin Chem* 1997; 43: 690-692.
49. Ferrer B, Dalmau J, Guillén M, Cabello ML, Vázquez R, Corella D et al. Determinantes genéticos y nutricionales de la concentración de homocisteína. VIII Congreso Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Granada. Mayo 2001.
50. Tonstad S, Refsum H, Ueland PM. Association between plasma total homocysteine and parenteral history of cardiovascular disease in children with familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; 96: 1803-1808.
51. Cardo E, Monrós E, Colomé L, Artuch R, Campistol J, Pineda M et al. Children with stroke: polymorphism of the MTHFR gene, mild hyperhomocysteinemia and vitamin status. *J Child Neurol* 2000; 15: 295-298.