

CONFERENCIAS*

Prevención de las enfermedades cardiovasculares en la infancia**

FRANCISCO GRANDE COVIÁN

Es bien sabido que las complicaciones clínicas de la ateroesclerosis, constituyen una de las principales causas de muerte en los varones adultos que habitan en los llamados países desarrollados. De acuerdo con la conocida frase de Cazalis: «*Vd tiene la edad de sus arterias*», se pensaba tradicionalmente que el desarrollo del proceso ateroesclerótico y sus manifestaciones clínicas es una consecuencia inevitable del paso del tiempo, es decir, del envejecimiento.

Este concepto ha sido modificado debido principalmente a una serie de observaciones realizadas a partir de la terminación de la segunda guerra mundial, que pueden resumirse así:

1. La existencia de marcadas diferencias en la incidencia de las manifestaciones clínicas de la ateroesclerosis y la mortalidad debida a las mismas, principalmente el infarto de miocardio o cardiopatía isquémica coronaria, entre distintos grupos de población (Keys, 1975).

2. La demostración por Enos y sus colaboradores (1955) de la presencia de placas ateroescleróticas fibrosas en un 77,3 por ciento en las autopsias practicadas en los soldados norteamericanos muertos en acción durante la guerra de Corea en 1950.

Estas observaciones, y las realizadas en distintos países europeos durante la última guerra, indican que la velocidad con la que se desarrolla el proceso ateroesclerótico y sus complicaciones clínicas, está influenciada por factores que actúan desde la primera época de la vida, uno de los cuales, pero no el único, es la dieta habitual.

Se ha dicho por ello, que el pediatra, quien generalmente no tiene ocasión de enfrentarse con las manifestaciones clínicas de la ateroesclerosis, está llamado sin embargo a desempeñar un importante papel en su prevención.

La reunión celebrada en Chicago hace ocho años sobre la prevención de la hipertensión y la ateroesclerosis en la infancia, es prueba de esta tendencia (Lauer y Shekelle, editores, 1980). La misma cuestión ha sido tratada por Plaza Pérez en una reunión celebrada en Madrid el año pasado (Plaza Pérez, 1988).

A parte de las observaciones antes mencionadas, debo añadir ahora las realizadas en niños de corta edad, afectados por alteraciones congénitas del metabolismo del colesterol y las lipoproteínas plasmáticas. Estas observaciones recogidas en la literatura de los últimos años, demuestran que el proceso ateroesclerótico puede iniciarse

* I Memorial G. Arce. Santander 4-XI-1988.

** Esta conferencia impartida en el I Memorial G. Arce ha sido financiada por Nestlé A.E.P.A.

en épocas tempranas de la vida y que el desarrollo de dicho proceso, y la aparición de sus manifestaciones clínicas, guardan relación con la existencia de niveles de colesterol excepcionalmente elevados, en los sujetos que las padecen.

LA HIPÓTESIS DIETÉTICA DE LA ATEROESCLEROSIS

La hipótesis dietética de la ateroesclerosis postula que la influencia de la dieta sobre el desarrollo del proceso ateroesclerótico se debe principalmente al efecto que ciertos componentes de la misma, en particular la cantidad y composición de la grasa de la dieta y su contenido de colesterol, ejercen sobre los niveles plasmáticos de colesterol y su distribución entre las principales lipoproteínas del plasma circulante.

Es un hecho actualmente bien establecido que los niveles de colesterol total del plasma guardan una estrecha relación con el desarrollo de la cardiopatía isquémica coronaria. Así, por ejemplo, en el estudio longitudinal de 7 países encontró Keys (1980) una correlación de $r = 0,89$ entre la mortalidad coronaria por 10.000 hombres en 10 años de observación, y la mediana de colesterol total de los 8 grupos de población estudiados (Japón, Serbia, Croacia, Grecia, Italia, Estados Unidos y Finlandia).

En el National Pooling Project de Estados Unidos (1978) los sujetos cuyas cifras de colesterol total eran superiores a los 300 mg/dl^1 , y aquellos cuyas cifras de colesterol total estaban comprendidas entre 250 y 299 mg/dl^1 mostraron en el curso de la observación incidencia de enfermedad coronaria 3 y 2 veces mayor respectivamente, que aquellos cuyo nivel inicial de colesterol total era inferior a 200 mg/dl^1 . Es importante reproducir aquí la conclusión de dicho estudio:

«La concentración de colesterol del suero ha demostrado una vez más una relación constante y estrecha con la enfermedad cardiaca coronaria. Dentro del rango que muchos laboratorios clínicos consideran normal ($220-280 \text{ mg/dl}^1$) el riesgo es proporcional a la concentración de colesterol total. Los datos obtenidos en esta experiencia no permiten identificar un nivel 'óptimo' de colesterol a causa de la escasez de datos en los dos quintiles inferiores de la distribución de colesterol; pero probablemente se encuentra por debajo de 200 mg/dl^1 ».

Me parece de interés recordar a este respecto, que la mortalidad coronaria para 4 de los 8 grupos de población estudiados en el estudio de 7 países, cuyo nivel de colesterol total era 200 mg/dl^1 , o menos, no revela prácticamente diferencia de mortalidad coronaria entre dichos 4 grupos.

No debe olvidarse que el nivel de colesterol total no es, evidentemente, el único factor de riesgo en el desarrollo del proceso ateroesclerótico y que la hipótesis dietética no excluye en modo alguno la existencia de otros factores de riesgo endógenos y exógenos. La importancia de la relación entre la composición de la dieta y los niveles de colesterol estriba en que permite el intento de prevenir el desarrollo de la ateroesclerosis y sus complicaciones, por medios dietéticos.

LOS LÍPIDOS PLASMÁTICOS DEL RECIÉN NACIDO

Uno de los hechos más notables revelados por los estudios realizados durante los últimos 15 años, es el de la constancia de la concentración de colesterol total en el plasma de la sangre del cordón umbilical obtenida en el momento del parto. Gracias a la ayuda del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de

Zaragoza (Profesor H. Martínez Hernández), ha sido posible llevar a cabo un estudio del contenido y distribución del colesterol en el plasma de la sangre umbilical obtenida inmediatamente después de la expulsión de la placenta, en 480 partos normales, en los que tanto la madre como el hijo fueron considerados también normales. La cifra media de colesterol total fue de 74 mg/dl^{-1} (DE = 15,4). Esta cifra es igual a la media ponderada calculada a partir de los análisis de unas 11.000 muestras de sangre umbilical que hemos podido encontrar en la literatura y que incluyen sujetos de distintas razas en diversos países (Sevilla y Sevilla *et al.*, 1983). El análisis de estos datos (Grande, 1988) indica que la concentración de colesterol total del recién nacido es prácticamente constante, e independiente de la raza de los padres y del lugar del nacimiento.

El nivel de colesterol total del plasma de la sangre umbilical es también independiente del nivel del mismo en la sangre materna en el momento del parto. Se sabe desde mediados del siglo pasado que los niveles de lípidos del plasma materno experimentan una notable elevación durante el curso del embarazo. Varias publicaciones del Departamento de Obstetricia y Ginecología y de nuestro laboratorio, se han ocupado de esta cuestión. Una de ellas (Jiménez *et al.*, 1988) constituye el primer estudio longitudinal completo de los cambios que experimentan los niveles de lípidos y lipoproteínas del plasma materno durante el curso del embarazo. Los resultados descritos en esta publicación demuestran una vez más, que la concentración de colesterol total de la sangre materna experimenta una notable elevación durante el embarazo, que alcanza un máximo a las 36 semanas del mismo. El nivel de colesterol total en el momento del parto en 60 embarazadas normales, mostró una elevación media de 84 mg/dl^{-1}

sobre el nivel observado a las 12 semanas del embarazo ($p < 0,001$).

En 35 partos normales se determinó el colesterol total del plasma de la sangre umbilical y en la de la madre obtenida en el momento del parto. En esta muestra la cifra media de colesterol total de la sangre umbilical fue de 82 mg/dl^{-1} , mientras que la de la sangre materna era de 248 mg/dl^{-1} . No se encontró correlación significativa entre los valores individuales del recién nacido y la madre ($r = 0,163$, $p > 0,1$). Así pues, el nivel de colesterol total de plasma de la sangre umbilical no sólo es independiente de la raza y lugar geográfico del nacimiento, lo es también del nivel de colesterol de la madre.

Tampoco existe correlación significativa entre las concentraciones de colesterol total de la sangre umbilical y la concentración media de colesterol de los adultos de la misma población. En el estudio realizado por Lewis *et al.* en 1978, las cifras medias de colesterol observadas en adultos en Nápoles, Upsala y Londres fueron, respectivamente, 191, 224 y 299 mg/dl^{-1} , en tanto que las cifras correspondientes para la sangre del cordón umbilical fueron 73, 70 y 78 mg/dl^{-1} .

La concentración plasmática de colesterol del recién nacido se eleva rápidamente después del nacimiento. Nuestras observaciones en Zaragoza y otros datos de la literatura, indican que al final de la primera semana de vida extrauterina el nivel de colesterol total muestra una elevación media de un 60 por ciento sobre la medida en el momento del nacimiento. Entre los 4 y los 6 meses después del nacimiento, el nivel plasmático de colesterol total del niño es aproximadamente el doble del observado en la sangre umbilical. Resultados semejantes han sido descritos por otros autores (Andersen *et al.*, 1979; Van Bervliet *et al.*, 1980 y Harrison y Peat, 1975).

Es importante recordar en relación con este hecho, el cambio que experimenta la nutrición del recién nacido respecto a la nutrición fetal. Los datos que poseemos indican que un 60 por ciento del oxígeno consumido por el feto se emplea en oxidar glucosa, un 20 % en oxidar lactato formado en la placenta, y otro 20 % en oxidar aminoácidos (Bataglia y Meschia, 1978). Estos datos indican que el feto no utiliza cantidades significativas de grasa como fuente de energía oxidativa. Después del nacimiento, tanto si el niño es alimentado al pecho de la madre, como si lo es con un preparado de leche de vaca, el recién nacido se encuentra sometido a una dieta cuya energía se deriva en un 50 % o más de grasa. Es probable, por tanto, que la elevación del nivel de colesterol total durante los primeros meses de la vida sea la consecuencia del cambio de dieta que el recién nacido experimenta al venir al mundo. En este sentido podría decirse también, que el recién nacido responde al aumento del contenido de grasa de la dieta, de forma comparable, cualitativamente al menos, a la observada en el adulto (Keys *et al.*, 1965).

COLESTEROL TOTAL DEL PLASMA Y ALIMENTACIÓN DURANTE LOS PRIMEROS MESES DE LA VIDA

En mis publicaciones anteriores sobre esta cuestión (Grande, 1976, 1980 y 1988) hice notar que los niños alimentados con leche entera de vaca muestran niveles de colesterol total no muy diferentes de los alimentados al pecho materno, a pesar de la mayor riqueza en ácido linoleico de la leche humana (Villacampa, 1981). La misma conclusión ha sido expuesta por Ziegler y Fomon en la reunión de Chicago a la que antes me he referido (1980).

La introducción en la práctica pediátrica de preparados dietéticos en los que to-

da o parte de la grasa de la leche de vaca ha sido substituida por aceites vegetales ricos en ácido linoleico, con objeto de incrementar el contenido de dicho ácido, ha permitido obtener información acerca del efecto de la composición en ácidos grasos de la dieta sobre los niveles plasmáticos de colesterol total del recién nacido.

En un estudio de Lowe *et al.* (1964) los niños alimentados con leche entera de vaca mostraban a las 16 semanas de edad cifras de colesterol total de 162 mg/dl¹, mientras que los alimentados con preparados de leche de vaca descremada y aceite de maíz mostraban a la misma edad una cifra media de 122 mg/dl¹.

En mi publicación de 1976 llevé a cabo un análisis de los resultados de 9 estudios referentes a esta cuestión, que pude encontrar en la literatura en aquel momento. Se deduce de este análisis, que el nivel de colesterol del recién nacido es afectado por la composición en ácidos grasos de la dieta que recibe. Los niños alimentados con los preparados de leche entera de vaca usuales en Estados Unidos mostraban entre los 3 y los 6 meses de edad, cifras de colesterol total comprendidas entre 155 y 178 mg/dl¹. Los alimentados con preparados de leche descremada de vaca y aceite de maíz, mostraban a la misma edad niveles de colesterol total comprendidos entre 125 y 130 mg/dl¹.

Estos datos indican, como he dicho anteriormente, que los lactantes responden a los cambios de composición de la grasa de la dieta en forma parecida, al menos cualitativamente, a la observada en varones adultos metabólicamente normales (Keys, Anderson y Grande, 1965).

COLESTEROL TOTAL DEL PLASMA A LO LARGO DE LA EDAD INFANTIL

Los niveles de colesterol total del plasma de los niños normales siguen eleván-

dose a lo largo de la edad infantil; pero la elevación a partir de los 6 meses de edad, aproximadamente, es mucho menos marcada que la observada durante los primeros 6 meses a la que se ha hecho referencia. Así lo muestran entre otros los resultados del estudio de Bogalusa (Estados Unidos) realizados por Berenson *et al.* (1980). Se estudiaron en total 5.162 niños de edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 a 14 años. La cifra de colesterol al nacer (409 niños) fue de 70 mg/dl⁻¹, en excelente acuerdo con las cifras antes mencionadas. Los niños de 6 meses de edad (312) mostraron una cifra media de colesterol total de 135 mg/dl⁻¹, los de 1 año (291 niños) de 145 mg/dl⁻¹, los de 2,5 a 5,5 años (694 niños) 157 mg/dl⁻¹, y los de 5 a 14 años (3.466 niños) 163 mg/dl⁻¹.

Estas cifras son muy parecidas a las observadas por Plaza Pérez en el estudio de Fuenlabrada (1988), y ligeramente superiores a las del Lipid Research Clinic Programm (1979) de Estados Unidos. Sin entrar en el análisis detallado de estos datos parece evidente que mientras la cifra de colesterol total a los 6 meses es prácticamente el doble de la observada al nacer la elevación entre los 6 meses y los 5 a 14 años (estudio de Bogalusa) es del orden de unos 30 mg/dl⁻¹. Mientras que la cifra de colesterol total a los 6 meses es aproximadamente un 193 % de la observada al nacer, la cifra media del grupo de 5 a 14 años es sólo un 233 %. Dicho de otra manera, mientras que la cifra de colesterol al nacer se duplica en los primeros 6 meses de la vida la elevación entre 6 meses y los 5 a 14 años de edad sólo representa un aumento aproximado del 20 % sobre la cifra a los 6 meses.

Es de interés comparar ahora las cifras de colesterol total plasmático en niños pertenecientes a poblaciones que difieren unas de otras por los niveles de colesterol

de sus adultos. Uno de los primeros, y a mi juicio de los más interesantes estudios sobre esta cuestión, es el llevado a cabo por Golubjatnikov y sus colaboradores en Wisconsin (Estados Unidos), en 1972. En este estudio se compararon niños norteamericanos con niños mexicanos. Para niños de edad comprendida entre los 5 y los 9 años, la cifra media de colesterol total fue de 100 mg/dl⁻¹ para los niños mexicanos (106 niños) y de 187 mg. para 163 niños de Wisconsin.

De especial interés es el estudio de Connor (1980) sobre la dieta y lípidos plasmáticos de los indios Tarahumaras de México. Se trata de un grupo de agricultores primitivos que subsisten con una dieta compuesta principalmente de maíz, leguminosas y otros productos vegetales. Se trata de una dieta muy pobre en grasa (12 % de la energía total), muy rica en hidratos de carbono (75 % de la energía total) y abundante en proteínas (13 % de la energía total), de las cuales sólo un 4 % son de origen animal. La cifra media de colesterol total en 222 niños Tarahumaras, de edad comprendida entre los 5 y los 18 años, es de 116 mg/dl⁻¹ (DE ± 22). Esta cifra es evidentemente más baja que la de los niños norteamericanos de la misma edad, cualquiera que sean las cifras que se tomen como referencia.

Suponiendo que los niños Tarahumaras tienen al nacer el mismo nivel de colesterol que los demás niños, esto quiere decir que la elevación de la cifra de colesterol total después del nacimiento es menor en los niños Tarahumaras que en los norteamericanos. Connor señala, sin embargo, que la diferencia entre unos niños y otros se hace muy evidente a partir de los 5 a 6 años. Señala también, que la elevación del colesterol total que sigue al nacimiento se observa igualmente en los niños Tarahumaras. La diferencia principal entre estos niños y los norteamericanos ra-

dica en que la elevación a partir de los 5 a 6 años es mucho menor en los Tarahumaras. Los Tarahumaras adultos muestran una cifra media de colesterol total de 136 mg/dl^{-1} ($\text{DE} \pm 28$), mientras que la de los adultos norteamericanos puede admitirse que oscila entre los 220 y los 240 mg/dl^{-1} .

La dieta consumida por los Tarahumaras tiene un contenido de colesterol notablemente bajo, que Connor estima en 71 mg. por día . Es importante recordar que Connor ha podido demostrar la existencia de una elevada correlación entre el contenido de colesterol de la dieta y el nivel plasmático de colesterol, ($r = 0,898$, $p < 0,01$). Este es el único ejemplo que conozco de una correlación altamente significativa entre contenido de colesterol de la dieta y nivel plasmático de colesterol. Es pues evidente, que el consumo de una dieta con bajo contenido de grasa total, un bajo contenido de grasa saturada ($7,5 \text{ g por día}$, equivalentes a un 3% de la energía total) y un bajo contenido de colesterol, se acompaña de un bajo nivel de colesterol total plasmático en la infancia y en la edad adulta.

En conjunto, pues, éstos y otros estudios muestran que los niños pertenecientes a poblaciones cuyos adultos muestran elevados niveles de colesterol total y elevada mortalidad coronaria, exhiben niveles de colesterol más elevados que los pertenecientes a poblaciones caracterizadas por niveles más bajos de colesterol plasmático en la edad adulta y más baja mortalidad coronaria, no obstante la igualdad de los niveles de colesterol en el momento del nacimiento.

LÍPIDOS PLASMÁTICOS EN LA INFANCIA Y MORTALIDAD CORONARIA EN LA EDAD ADULTA

La dificultad para establecer niveles «óptimos» de colesterol plasmático en la

infancia, es aún mayor que la que existe en el caso del adulto. Con la excepción de los niños que padecen alteraciones congénitas del metabolismo del colesterol y las lipoproteínas circulantes, anteriormente mencionados, no disponemos de estudios longitudinales suficientes para poder establecer una relación entre los niveles lipídicos en la infancia y el desarrollo ulterior de enfermedad coronaria en la edad adulta.

Los datos que acerca de esta cuestión poseemos han sido analizados en la Conferencia sobre las relaciones entre los niveles de lípidos plasmáticos y la salud (1979). Las conclusiones de esta Conferencia son reproducidas a continuación:

1. Los hijos cuyos padres habían sufrido infarto coronario en edad temprana (50 años) muestran niveles de colesterol del orden de 195 mg/dl^{-1} , mientras que aquellos cuyos padres no han padecido infarto de miocardio precoz muestran una cifra media del orden de 175 mg/dl^{-1} .
2. Las historias clínicas de los parientes en primer grado de niños clasificados de acuerdo con sus niveles de colesterol plasmático, muestran una mortalidad cardiovascular significativamente mayor en las familias de los niños con colesterol elevado ($> \text{Pc 95}$).
3. La probabilidad de poseer una cifra elevada de colesterol en los niños que nacieron y viven en familias en las que al menos uno de los progenitores tenía colesterol elevado, es doble de la observada en aquellos cuyos progenitores no tenían colesterol elevado.

4. Determinaciones repetidas de los niveles de colesterol en niños de edad escolar, muestran que aquellos con cifras elevadas en la primera determinación continúan manteniendo 4 años más tarde cifras más elevadas que los demás niños

de edad correspondiente. Esto indica que la determinación de colesterol en un momento dado, tiene un cierto valor para predecir el nivel de colesterol del individuo años más tarde.

5. La distribución de las cifras de colesterol plasmático en los niños que viven en países con baja mortalidad coronaria, muestran valores claramente inferiores a los encontrados en aquellos que viven en países con mortalidad coronaria elevada.

Con todas las reservas que las limitaciones de los datos disponibles imponen, parece justificado pensar que los niños con cifras elevadas de colesterol están más expuestos a padecer complicaciones de la ateroesclerosis en la edad madura, que aquellos con cifras más bajas. Esta conclusión puede justificar el intento de rebajar la cifra de colesterol por medios dietéticos en dichos niños. Pero es difícil precisar en el momento actual cuál es la cifra de colesterol que hace obligatoria dicha medida, a menos de que se trate de cifras evidentemente muy elevadas.

No debe olvidarse, por otra parte, que todo intento de prevenir las complicaciones clínicas de la ateroesclerosis por medios dietéticos lleva consigo la necesidad de satisfacer las necesidades nutritivas del niño.

La dietética infantil ha estado dirigida hacia dos objetivos principales:

Evitar el desarrollo de deficiencias nutritivas y garantizar el crecimiento óptimo. Estos dos objetivos no deben ser olvidados. Ninguna dieta destinada a reducir el nivel de colesterol es admisible si no satisface adecuadamente las necesidades nutritivas del niño en crecimiento.

DISTRIBUCIÓN DEL COLESTEROL ENTRE LAS LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Un número de observaciones que no creo necesario analizar aquí, indican que

la relación entre los niveles plasmáticos de colesterol total y el desarrollo de la enfermedad coronaria, se debe principalmente a la fracción transportada por la lipoproteína de baja densidad (LDL-Col.). En el hombre, como es sabido, esta fracción representa alrededor de un 60 por ciento del colesterol total.

El análisis de los datos del estudio de Framingham (Castelli), el estudio de Troms (Miller *et al.*) y el de los funcionarios del Estado de Israel (Yaari *et al.*) han demostrado que, para iguales niveles de colesterol total, los sujetos que transportan una mayor proporción del mismo en la lipoproteína de alta densidad (HDL-Col.) muestran menor incidencia de enfermedad coronaria.

Estas y otras observaciones, como los llamados por Glueck *et al.* síndromes de longevidad (1975), son la base del concepto que atribuye a la lipoproteína de alta densidad (HDL) un papel protector o «*antiaterogénico*», frente al papel aterogénico de la lipoproteína de baja densidad (LDL).

Es, pues, de interés considerar ahora la distribución del colesterol plasmático entre las principales lipoproteínas en la edad infantil.

Los resultados obtenidos en nuestro laboratorio por la Doctora M. C. Sevilla, muestran una cifra media de HDL-Col. de 34,4 mg/dl¹ lo que corresponde a un 46 % del colesterol total. Esta es del mismo orden de magnitud que la encontrada por otros autores, como se desprende de los datos de 7 publicaciones que incluyen el análisis de 5.217 muestras de sangre del cordón umbilical en distintos países. Estos datos pueden encontrarse en mi publicación de 1988, y no creo necesario reproducirlos aquí.

La proporción de colesterol transportada por la lipoproteína de alta densidad es

pues, notablemente mayor en el recién nacido que en el adulto. Es también mayor que la observada en la sangre materna en el momento del parto. Los datos de Jiménez *et al.* (1988) muestran que el HDL-Col. de la sangre materna es sólo un 24 % del colesterol total.

La elevación del colesterol total que se produce en el recién nacido, según se ha dicho, se debe principalmente a la elevación de la fracción transportada por la lipoproteína de baja densidad (LDL-Col.).

La distribución del colesterol en los niños Tarahumaras a los que antes me he referido (5 a 18 años de edad) es notablemente diferente. Los datos obtenidos por Connor en 118 niños muestran que un 64 % del colesterol total se encuentra en la lipoproteína de baja densidad (LDL), un 19 % en la de alta densidad y un 17 % en la de muy baja densidad (VLDL). La elevada proporción de colesterol en la lipoproteína de muy baja densidad se debe a la elevada concentración de triglicéridos (115 mg/dl⁻¹) observada en estos sujetos. En los niños norteamericanos que Connor usa como referencia, la proporción de colesterol en la lipoproteína de baja densidad es de 63 % con un 31 % en la de alta densidad y sólo un 5 % en la de muy baja densidad.

Debido al papel protector que actualmente se atribuye a la lipoproteína de alta densidad (HDL) parece lógico pensar que la prevención de la ateroesclerosis debe estar encaminada no sólo a la reducción de la cifra de colesterol total, sino también al mantenimiento o elevación de la lipoproteína de alta densidad, o de la fracción de colesterol por ella transportada.

Los aceites vegetales poliinsaturados ricos en ácido linoleico, frecuentemente empleados para reducir la concentración de colesterol total, rebajan también la fracción del mismo transportada por la lipo-

proteína de alta densidad, según se deduce del análisis de la literatura que realicé en 1984. En contraste, los aceites monoinaturados, ricos en ácido linoleico, de los que el aceite de oliva es el más conocido, producen niveles de colesterol total semejantes a los producidos por una cantidad isocalórica de hidratos de carbono y, por tanto, más bajos que los producidos por una cantidad isocalórica de grasa saturada. En consecuencia, la substitución en la dieta de una grasa saturada por la misma cantidad de grasa monoinsaturada, como el aceite de oliva, produce de hecho un descenso de la cifra de colesterol total, según demostramos en nuestro laboratorio de la Universidad de Minnesota en 1957.

Los estudios iniciados por Jacotot en Francia, los más recientes de Mattson y Grundy en Estados Unidos, los realizados por otros investigadores en Grecia e Italia y los llevados a cabo en España por Carmena y por Oya coinciden en demostrar que la substitución de grasa saturada por aceite de oliva produce un descenso del nivel de colesterol que afecta principalmente a la fracción del mismo transportada por la lipoproteína de baja densidad, sin modificar o elevando la fracción transportada por la de alta densidad (HDL). Por todo ello las grasas moninsaturadas parecen ser en este momento las más convenientes para la prevención dietética de la ateroesclerosis, según ha afirmado repetidamente Grundy en sus recientes publicaciones.

Investigadores holandeses (Mensink y Katan, 1987) han demostrado que una dieta rica en aceite de oliva, con un contenido total de grasa equivalente a un 40,6 % de la energía total de la dieta, produce niveles de colesterol idénticos a los producidos por una dieta rica en hidratos de carbono (22,1 % de la energía total suministrada por grasa). Ambas dietas produjeron niveles de colesterol significativamente menores a los observados cuando

los sujetos consumían su dieta habitual. Pero la dieta rica en aceite de oliva rebajó principalmente la fracción de colesterol transportada por lipoproteína de baja densidad (LDL), mientras que la fracción transportada por la lipoproteína de alta densidad (HDL-Col.) se elevó ligeramente. A la terminación del experimento el nivel de HDL-Col. era de 60 mg/dl^{-1} con la dieta de aceite de oliva y de 48 mg/dl^{-1} con la dieta rica en hidratos de carbono. Esta última dieta produjo también un nivel de triglicéridos superior al observado con la dieta de aceite de oliva. Esta dieta con aceite de oliva, por tanto, puede ser más eficaz que la dieta rica en hidratos de carbono en el intento de prevenir el desarrollo de la ateroesclerosis por medios dietéticos. Estos resultados son comparables a las observaciones de Connor en los indios Tarahumaras, que consumen una dieta con elevada proporción de hidratos de carbono. Debo señalar, finalmente, que una dieta con un contenido moderado de grasa monoenoica, como el aceite de oliva, puede ser más adecuada para niños con elevado nivel de actividad física, que una dieta pobre en grasa y rica en hidratos de carbono, debido a la menor densidad calórica de esta última dieta.

LA PREVENCIÓN DE LA ATROESCLEROSIS EN LA ACTUALIDAD

Varias publicaciones aparecidas en los últimos años han venido a demostrar la eficacia de las medidas encaminadas a la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol, como medio de reducir el riesgo de padecer enfermedad isquémica coronaria. Los resultados del ensayo de prevención primaria de las *Lipid Research Clinics* (1984), llevado a cabo en sujetos cuyo nivel medio de colesterol total era de 294 mg/dl^{-1} , demuestran que una reducción

de un 1 % en el nivel de colesterol se acompaña de una reducción del orden de un 2,6 % en el riesgo coronario.

La reducción del riesgo coronario en el estudio de prevención primaria de Helsinki (Frick *et al.*, 1987) ha sido aún mayor: Una reducción del riesgo del 4 % por cada 1 % de reducción del nivel de colesterol.

La diferencia entre los resultados de estos dos estudios puede deberse al aumento en el HDL-Col. observado en el estudio de Helsinki, en el que se observó también una marcada reducción del nivel de los triglicéridos (de 175 a 110 mg/dl^{-1}).

En este mismo año de 1988 han aparecido dos importantes publicaciones que debo mencionar. En primer lugar la de Havel (1988) que analiza extensamente los mecanismos y resultados de los distintos procedimientos empleados para reducir los niveles de colesterol. En segundo lugar el informe del *National Cholesterol Education Program*, sobre la detección, evaluación y tratamiento de los niveles elevados de colesterol en los adultos (Expert Panel Report, 1988). Estas dos publicaciones, que no creo del caso analizar aquí, deben ser consultadas por cuantos se interesen por conocer el estado actual de nuestros conocimientos acerca del problema que nos ocupa.

Por lo que a la edad infantil se refiere, se recomienda generalmente la instauración de medidas dietéticas a partir de los 2 años y tratamiento farmacológico a partir de los 5. Las modificaciones dietéticas pueden conseguirse, según Havel (1988) en niños de muy corta edad, a condición de que sean adoptadas por toda la familia. Pero la experiencia enseña que muchos niños abandonan la dieta y, especialmente, el tratamiento farmacológico, en la adolescencia. Por esta razón, Havel cree justificado aplazar este último tratamiento

hasta el comienzo de la vida adulta, excepto en los casos de grave hipercolesterolemia.

Las recomendaciones de Kwiterovich (1980) que resumo a continuación, pueden ser una guía útil para el pediatra.

a) Hacer una detallada historia de cada niño, a fin de detectar la existencia en la familia de casos de infarto coronario o accidentes vasculares cerebrales prematuros (antes de los 60 años), diabetes, hipertensión y obesidad.

b) Examinar cuidadosamente a todos los niños (por encima de 2 años de edad) con una historia familiar positiva, determinando los niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos y HDL-Col. Tratar con la dieta apropiada a todos los niños cuyos valores de colesterol y triglicéridos se encuentre por encima del percentil 95. No tratar a los niños con HDL-Col. elevado y niveles normales de LDL-Col. que muestren hipercolesterolemia moderada.

c) Determinar la presión arterial en cada visita anual y mantener una gráfica. Aconsejar a todos los niños con presión arterial elevada (por encima del percentil 95), respecto a la restricción de sodio y mantenimiento de peso adecuado.

d) Aconsejar a los niños mayores acerca de los peligros del hábito de fumar.

e) Insistir en el mantenimiento del peso corporal «ideal», ejercicio físico habitual, y en la conveniencia de evitar el consumo de dietas, de alto valor calórico, excesivas en grasa, dulces y sal. Insistir también en la conveniencia de consumir una dieta de buena calidad nutritiva y proteínas de buena calidad, para mantener una buena salud.

f) No hacer promesas acerca de la prevención de enfermedades crónicas, insistir más bien en las ventajas del programa para la salud.

Como señala Havel (1988), en el futuro puede ser necesario considerar las relaciones entre lipoproteínas plasmáticas y ateroesclerosis, no sólo en términos de la proporción entre lipoproteínas aterógenas y antiaterógenas sino también en términos de la tendencia a producirse modificaciones de las mismas lipoproteínas.

Las notables diferencias en los niveles de LDL observadas en poblaciones humanas que consumen dietas semejantes, no puede ser explicada solamente como consecuencia del efecto de factores ambientales. Dichas diferencias son muy probablemente determinadas por factores genéticos. En consecuencia, es importante tener en cuenta el papel de las modificaciones de las mismas lipoproteínas.

Es verosímil que el polimorfismo de la apolipoproteína B 100, por ejemplo, una de las proteínas de mayor tamaño conocidas (4.536 aminoácidos en una sola cadena) pueda ser responsable de variaciones en el metabolismo lipídico. Una mutación de esta lipoproteína que altera su fijación por el receptor de la lipoproteína ha sido identificada recientemente (Innerarity *et al.*, 1987).

Del mismo modo, el estudio de Ordoñá *et al.* (1986) ha demostrado la existencia de un polimorfismo en el DNA, entre los genes que codifican las apolipoproteínas A I y C III. Esta alteración genética fue encontrada en un 4,1 % de sujetos control y en un 3,3 % de 30 sujetos que no mostraron signos angiográficos de enfermedad coronaria. En cambio, fue encontrada en un 32 % de 88 sujetos que habían padecido enfermedad coronaria angiográficamente demostrada, antes de los 60 años.

La demostración del polimorfismo descrito en este estudio puede ser importante como indicador del riesgo de desarrollar enfermedad coronaria e hipoalfa lipoproteinemia.

No es necesario insistir en la importancia de estos hallazgos, para detectar en la

infancia individuos expuestos a padecer enfermedad coronaria en el futuro.

BIBLIOGRAFIA

ANDERSEN, C. E.; LIFSHITZ, C. and FRIIS-HANSEN: *Dietary habits and serum lipids during first 4 years of life*. Acta Pediat. Scand. 1979; 68: 165.

BATAGLIA, F. C. and MESCHIA, C.: *Principal substrates of Fetal Metabolism*. Physiol. Rev. 1978; 58: 499.

BERENSON, G. S.; SRINIVASAN, S. R. and WEBBER, L. S.: *Prognostic significance of lipid profiles in children*. En *Childhood prevention of Atherosclerosis and Hypertension*, R. M. Lauer and R. B. Shekelle (eds.). Nueva York, The Raven Press, 1980; p. 75.

CASTELLI, W.: *Los lípidos de la sangre y la reversibilidad de la arteriosclerosis*. En *Lípidos y Ateroma*, F. Navarro López y G. Sanz Romero (eds.). Simposio Internacional Tilfarma, Barcelona 1982.

Conference on the Health aspects of Blood Lipids. *Optimal distribution for populations. Workshop report, Epidemiology Section.*, Prevent. Med. 1979; 8: 612.

CONNOR, W. E.: *Cross-Cultural studies of diet and plasma lipids and lipoproteins*. En *Childhood prevention of Atherosclerosis and Hypertension*, R. M. Lauer and R. B. Shekelle (eds.). Nueva York, The Raven Press, 1980; p. 99.

ENOS, W. F., BEYER, J. C. and HOLMES, R. H.: *Pathogenesis of coronary disease in American soldiers killed in Korea*. J. Amer. Med. Assoc. 1955; 158: 912.

GLUECK, C. J. et al.: *Longevity syndromes. Familial hyperalphalipoproteinemia. Studies in eighteen kindreds*. Metabolism, 1975; 24: 1.243.

GOLUBJATNIKOV, D.; PADKEY, J. and INHORN, S. G.: *Serum cholesterol levels in Mexican and Wisconsin children*. Amer. J. Epidemiol. 1972; 96: 36.

GRANDE, F.: *La alimentación infantil como factor de riesgo*. Primer Simposio Hispano Latino Americano de Toxicología Pediátrica. Barcelona, 1976.

GRANDE, F.: *Dieta y Aterosclerosis: Estado actual de una controversia*. Rcv. Clin. Esp. 1979; 153: 249.

GRANDE, F.: *Predicting changes in serum cholesterol from changes in composition of the diet*. En *Childhood prevention of Atherosclerosis and Hypertension*, R. M. Lauer and R. B. Shekelle (eds.). Nueva York, The Raven Press, 1980; p. 145.

GRANDE, F.: *The role of fat in child nutrition*. Nutr. and Metab. Vol 24, Suppl. 1: Lipids and Lipoproteins, 1980; p. 174.

GRANDE, F.: *Dieta y aterosclerosis en la infancia*. II Simposio Internacional sobre Lipoproteínas y Aterosclerosis. Drugs of Today, 1988; 24, Supl. 1, p. 197.

HARRISON, V. C. and PEAT, C.: *Serum cholesterol and bowel flora in the new-born*. Amer. J. Clin. Nutr. 1975; 28: 1.351.

HAVEL, R. J.: *Lowering cholesterol, 1988: Rational, mechanisms, and means*. J. Clin. Invest. 1988; 88: 1.653.

JIMÉNEZ, M. D. et al.: *Longitudinal study of Plasma Lipids and Lipoprotein Cholesterol in normal pregnancy and puerperium*. Gynecol. Obstet. Invest. 1988; 25: 158.

KEYS, A.: *Coronary Heart Disease: The Global picture*. Atherosclerosis, 1975; 22: 149.

KEYS, A.: *Seven Countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease*. A Commonwealth Fund Book. Cambridge, Mass. Harvard University Press, 1980.

KEYS, A.; ANDERSON, J. T. and GRANDE, F.: *Serum cholesterol responses to changes in the diet. I, II, III y IV*. Metabolism, 1965; 14: 747-787.

KWITEROVICH, P. O.: *Some theoretical and practical considerations of the use of a low-fat diet in childhood*. En *Childhood prevention of Atherosclerosis and Hypertension*, R. M. Lauer and R. B. Shekelle (eds.). Nueva York, The Raven Press, 1980; p. 375.

LAUER, R. M. and SHEKELLE, R. B. (eds.): *Childhood prevention of Atherosclerosis and Hypertension*, Nueva York, The Raven Press, 1980.

LEWIS, B. et al.: *Serum lipoproteins in four European communities: a quantitative comparison*. European J. Clin. Invest. 1978; 8: 175.

LOWE, C. J. et al.: *Effect of protein level and type of heat treatment of milk formulas on growth and maturation of infants*. J. Pediat. 1964; 64: 666.

MENSINK, R. P. and KATAN, M. B.: *Effects of Monounsaturated fatty acids versus complex carbohydrates on High-density lipoproteins in healthy men and women*. Lancet, 1987; 1: 122.

ORDOVÁS, J. M. et al.: *Apolipoprotein A-I gene polymorphism associated with premature coronary artery disease and familial hypoalphalipoproteinemia*. New. Engl. J. Med. 1986; 315: 671.

Pooling Project Research Group. *Relationship of blood pressure, serum cholesterol smoking habits, relative weight and ECG abnormalities to*

incidence of major coronary events. Final Report of the Pooling Project. J. Chron. Diseases, 1978; 31: 201 (American Heart Association, monograph n.º 60, 1978).

PLAZA PÉREZ, I.: *Perspectivas de la ateroesclerosis. Un problema pediátrico.* Drugs of Today, 1988; 24 (Supl. 1) p. 1.

SEVILLA, M. C.: *Contenido y distribución del colesterol en el plasma sanguíneo del cordón umbilical humano.* Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, 1983.

SEVILLA, M. C.; ORDOVÁS, J. M. and GRANDE, F.: *Cholesterol content and distribution in cord blood plasma of infants in Spain.* En *Handbook of Electrophoresis*, L. A. Lewis (eds.). Vol. III, p. 179. Boca Raton, Florida, C. R. Press, 1983.

VAN BIEVLIET, J. P. et al.: *Evolution of lipoprotein patterns in new-borns.* Acta Pediat. Scand. 1980; 69: 593.

VILLACAMPA, M. J.: *Estudio químico del calostro y leche humanas con especial referencia a su composición en ácidos grasos.* Tesis doctoral, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza. Publicación de la Caja de Ahorros de Zaragoza, Aragón y Rioja. Zaragoza, 1981.

ZIEGLER, E. E. and FOMON, S. J.: *Infant feeding and blood lipid levels during childhood.* En *Childhood prevention of Atherosclerosis and Hypertension*, R. M. Lauer and R. B. Shekelle (eds.). Nueva York, The Raven Presss, 1980; p. 121.