

Valores de colesterol HDL en la población infantil y riesgo trombótico

Y. Sáez Meabe^a, M. Lafita Bernar^a, M. Vacas Rius^a, J.D. Sagastagoitia Gorostiza^b, J. Pablo Sáez de Lafuente Chivite^c, M. Santos Gutiérrez^a, A. Magro López^a, E. Molinero de Miguel^b y J.A. Iriarte Ezkurdia^a

^aFundación para la Investigación y Docencia de las Enfermedades Cardiovasculares (FIDEC). Bilbao.

^bServicio de Cardiología del Hospital de Basurto. Departamento Medicina de la Universidad del País Vasco. Bilbao.

^cDepartamento de Enfermería. Universidad del País Vasco. Bilbao. España.

Introducción

Existen evidencias del papel protector que el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) puede ejercer frente a la formación de la placa de ateroma y de su implicación en el transporte reverso de colesterol, así como de sus propiedades antioxidantes y moduladoras de la respuesta inflamatoria. También se han relacionado concentraciones bajas con un estado protrombótico.

Objetivo

Determinar la relación existente entre el c-HDL y los parámetros lipídicos y hemostáticos.

Pacientes y métodos

Un total de 110 niños (50 niñas, 60 niños) de entre 6 y 7 años. Se determinó el perfil lipídico, dímero-D, inhibidor del activador del plasminógeno y fibrinógeno.

Resultados

Los valores medios de los parámetros estudiados fueron colesterol total ($192,92 \pm 26,01$ mg/dl), c-HDL ($72,87 \pm 15,69$ mg/dl), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) ($109,46 \pm 23,30$ mg/dl), triglicéridos ($56,24 \pm 20,35$ mg/dl), apolipoproteína B (apo B) ($91,96 \pm 14,93$ mg/dl), apo A1 ($168,4 \pm 24,55$ mg/dl), logaritmo lipoproteína(a) ($1,76 \pm 1,36$ mg/dl), logaritmo del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) ($3,77 \pm 3,93$ U/ml), logaritmo del dímero-D ($5,53 \pm 0,49$ ng/ml) y fibrinógeno ($268,61 \pm 48,59$ mg/dl). Al dividir la muestra en dos grupos, atendiendo a las concentraciones de c-HDL, los niños con valores más bajos presentaron concentraciones más elevadas y estadísticamente significativas de colesterol total/c-HDL, fibrinógeno y PAI. Los valores de c-HDL se asociaron directa y significativamente con colesterol total y apo A1 e inversa y significativamente con el cociente colesterol total/c-HDL, fibrinógeno y el PAI.

Conclusión

La población infantil estudiada presentó valores elevados de c-HDL, y éstos pudieron ser los responsables del incremento de colesterol total. Aumentos en su concentración se asociaron de manera significativa con una disminución del riesgo trombótico.

Palabras clave:

Colesterol HDL. Lípidos. Trombosis.

VALUES OF HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL IN THE PEDIATRIC POPULATION AND RISK OF THROMBOSIS

Introduction

There is evidence of the protective effect of high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol against atheroma plaque formation and of its role in cholesterol efflux from cells, as well as its anti-oxidative and inflammatory modulating response properties. Low HDL-cholesterol levels have been associated with a prothrombotic state.

Objective

To determine the relationship between HDL-cholesterol and lipidic and hemostatic parameters.

Patients and methods

We studied 110 children (50 girls, 60 boys) aged between 6 and 7 years old. Lipid profile, D-dimer, plasminogen activator inhibitor (PAI) and fibrinogen were determined.

Results

The mean values of the studied parameters were as follows: total cholesterol (192.92 ± 26.01 mg/dl), HDL-cholesterol (72.87 ± 15.69 mg/dl), low-density lipoprotein-cholesterol (109.46 ± 23.30 mg/dl), triglycerides (56.24 ± 20.35 mg/dl), apolipoprotein B (91.96 ± 14.93

Correspondencia: Dra. Y. Sáez Meabe.

Fundación para la Investigación y Docencia de las Enfermedades Cardiovasculares (FIDEC). Gurtubay, s/n. 48013 Bilbao. España.
Correo electrónico: nfpirezj@lg.ehu.es

Recibido en noviembre de 2006.

Aceptado para su publicación en octubre de 2007.

mg/dl), apolipoprotein A1 (168.4 ± 24.55 mg/dl), lipoprotein(a) logarithm (1.76 ± 1.36 mg/dl), plasminogen activator inhibitor-1 logarithm (PAI-1) (3.77 ± 3.93 U/ml), D-dimer logarithm (5.53 ± 0.49 ng/ml) and fibrinogen (268.61 ± 48.59 mg/dl). When the sample was divided into two groups according to HDL-cholesterol levels, children with lower levels showed significantly higher values of total cholesterol/HDL-cholesterol, fibrinogen and PAI. HDL-cholesterol levels were directly and significantly associated with total cholesterol and apolipoprotein A1 and negatively and significantly associated with the total cholesterol/HDL-cholesterol ratio, fibrinogen and PAI.

Conclusion

The children studied had high HDL-cholesterol levels, which could be responsible for the high total cholesterol levels. High values of HDL-cholesterol are significantly associated with a reduction in thrombotic risk.

Key words:

HDL-cholesterol. Lipids. Thrombosis.

INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios indican que el proceso de aterosclerosis comienza en la infancia^{1,2}, aunque sus manifestaciones clínicas no aparecen hasta la edad adulta. La importancia de las concentraciones sanguíneas de colesterol total (CT) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) ha llevado a la aceptación de la hipótesis lipídica en la génesis de la aterosclerosis, aunque ésta no excluye la existencia de otros factores de riesgo endógenos y exógenos³.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que los factores trombogénicos desempeñan un importante papel en la aterogénesis y en la incidencia de complicaciones tromboembólicas en las enfermedades ateroscleróticas, los consideran factores predictivos de enfermedad coronaria.

En la actualidad existen cada vez mayores evidencias de que concentraciones elevadas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) pueden ejercer un papel protector frente a la formación de la placa aterosclerótica. Diversos estudios han demostrado el papel de la c-HDL en el transporte reverso de colesterol, consistente en la interacción de la apolipoproteína A1 (apo A1) y el c-HDL con las células de la periferia, para retirar el colesterol sobrante de los depósitos grasos en las membranas celulares y transportarlo hasta el hígado, donde se degrada y excreta como ácido biliar. Cuando se incrementa la cantidad de apo A1, aumenta el transporte inverso de colesterol. Asimismo, otros estudios han atribuido al c-HDL propiedades antioxidantes y moduladores de la respuesta inflamatoria⁴. Por otro lado, hay autores que establecen una relación entre sus concentraciones y el establecimiento de un estado antitrombótico⁵⁻⁷.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido determinar la relación existente entre las concentraciones de c-HDL y las

de los parámetros lipídicos y trombogénicos en la población infantil.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron 110 niños y niñas, de 6 y 7 años, procedentes de un estudio epidemiológico sobre prevalencia de hipercolesterolemia en niños de Vizcaya, todos ellos supuestamente sanos. En todos los casos se solicitó la autorización de los padres para incluir a los niños en el estudio.

A cada uno de ellos se le realizó una extracción sanguínea, tras 12 h de ayuno. Las muestras de sangre obtenidas fueron centrifugadas, y se obtuvieron subfracciones de suero y plasma, en las cuales se determinaron los siguientes parámetros: CT, triglicéridos, c-HDL, c-LDL, apo A1, apo B100, lipoproteína(a) (Lp[a]), dímero-D, fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). Las apo A1 y B100 se analizaron por métodos inmunoturbidimétricos (Tina-quant), con un intervalo de medición de 20-400 mg/dl, siendo el coeficiente de variación (CV) interserie para la apo A1 del 2,4% ($x = 40$ mg/dl) y del 1,6% ($x = 176$ mg/dl), y para la apo B100 del 2,5% ($x = 29$ mg/dl) y del 1,1% ($x = 112$ mg/dl). La Lp(a) se determinó por análisis inmunoenzimático (ELISA) (TintElize Lp[a], Biopool), el intervalo de medición fue de 0-60 mg/dl y el CV interserie, del 7,7% ($x = 10$ mg/dl) y del 2,7% ($x = 40$ mg/dl). Para la determinación de las concentraciones de dímero-D se utilizó un test inmunoenzimático tipo *sandwich* D-Dimer New (Biomerieux) por la técnica ELFA (*enzyme linked fluorescent assay*), con un intervalo de medición de 45-10.000 ng/ml, el CV interserie fue del 5,7% ($x = 264$ ng/ml) y del 7,1% ($x = 7.283$ ng/ml). El fibrinógeno fue medido por coagulometría (Instrumental Laboratories IL) de acuerdo con el método de Clauss. El intervalo de medición fue de 70-700 mg/dl, el CV interserie fue del 1,31% ($x = 334$ mg/dl) y del 2,83% ($x = 96$ mg/dl). Para la determinación del PAI-1 activo en plasma se utilizó un método de bioinmunoensayo cuantitativo (Biopool International), el intervalo de medición fue de 2-50 U/ml y el CV interserie, del 16,9% ($x = 2$ U/ml) y del 3,6% ($x = 36$ U/ml). El CT, los triglicéridos y el c-HDL se determinaron por métodos enzimáticos de rutina (Roche Diagnóstica). EL c-LDL se calculó por la fórmula de Friedewald.

Análisis estadístico

Las variables paramétricas se expresaron en medias y desviaciones estándar (DE). Las variables no paramétricas se expresaron en medianas y rangos intercuartílicos (primer cuartil-tercer cuartil) debido a que la distribución de valores presentaba una asimetría importante, expresándose en logaritmos cuando se referenciaban medias y DE.

Para valorar las diferencias en los niveles de factores lipídicos y trombogénicos según valores bajos (primer

cuartil) y altos (segundo y tercer cuartil) de c-HDL, utilizamos la prueba t de Student para las variables paramétricas y el test de la U de Mann-Whitney para las variables no paramétricas.

Para determinar la asociación entre las concentraciones de c-HDL y los diferentes parámetros estudiados utilizamos el coeficiente de correlación de Spearman.

En todos los casos se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 11.5.

RESULTADOS

De los 110 niños estudiados, 60 eran niños (54,5%) y 50, niñas (45,5%). La tabla 1 recoge los valores del perfil lipídico (CT, c-HDL, c-LDL, triglicéridos, apo A1, apo B100 y Lp[a]) y trombotogénico (fibrinógeno, dímero-D y PAI-1) en el total de la muestra estudiada; en todos ellos se incluye el intervalo de confianza (IC) para una $p < 0,05$. Por sexos, las niñas presentaron valores más elevados y estadísticamente significativos de c-LDL ($114,84 \pm 24,18$ frente a $104,98 \pm 21,73$ mg/dl), CT/c-HDL ($2,90 \pm 0,65$ frente a $2,65 \pm 0,58$), apo B ($97,20 \pm 13,58$ frente a $87,90 \pm 14,76$ mg/dl) y fibrinógeno ($282,27 \pm 41,05$ frente a $257,44 \pm 51,69$ mg/dl) que los niños, con una p de 0,026; 0,040; 0,001, y 0,01, respectivamente.

Niveles de los parámetros estudiados por valores de colesterol HDL

Al dividir la muestra en dos grupos, basándonos en las concentraciones de c-HDL ≤ 62 mg/dl (primer cuartil) y > 62 mg/dl (segundo y tercer cuartil), los niños con valores más bajos de c-HDL presentaron concentraciones significativamente disminuidas de CT (0,002), de apo A1 (0,000) y de apo B100 (0,034); y más altos y estadísticamente significativos de CT/c-HDL (0,006), fibrinógeno (0,01) y PAI-1 (0,018) (tabla 2).

Correlación entre las concentraciones de c-HDL y factores lipídicos y trombotogénicos

Las concentraciones de c-HDL se correlacionan de forma positiva y significativa con el CT y la apo A1, y de forma negativa y significativa con el cociente CT/c-HDL, el fibrinógeno y el PAI-1 (tabla 3).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio observamos, al igual que otros autores, que las niñas presentaban un mayor predominio de las alteraciones del perfil lipídico que los niños, lo que contrasta con el menor riesgo cardiovascular a la edad adulta, si bien es conocido que este comportamiento parece alterarse en la pubertad, debido probablemente a los cambios hormonales producidos en esta etapa^{8,9}. Observamos, también, concentraciones más elevadas de fibrinógeno en las niñas que en los niños. Sánchez-Bayle et al¹⁰, en un estudio realizado en 2.224 niños y niñas de 2 a

TABLA 1. Valores de factores lipídicos y trombotogénicos en el total de los niños estudiados

	Media	DE	IC
Perfil lipídico (mg/dl)			
Colesterol total	192,92	26,01	188,00-197,83
Triglicéridos	56,24	20,35	52,39-60,08
c-HDL	72,87	15,69	69,89-75,85
CT/c-HDL			
c-LDL	109,46	23,30	105,06-113,86
Apolipoproteína A1	168,40	24,55	163,60-173,20
Apolipoproteína B100	91,96	14,93	89,04-94,88
LgLipoproteína(a)	1,76	1,36	1,48-2,02
Perfil trombotogénico			
Fibrinógeno (mg/dl)	268,61	48,59	258,97-278,25
LgDímero-D (ng/ml)	5,53	0,49	5,43-5,63
LgPAI-1 (U/ml)	0,84	0,97	0,64-1,03

CT: colesterol total; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza para la media con $p < 0,05$; LgDímero-D: logaritmo del dímero-D; LgLipoproteína(a): logaritmo de la lipoproteína(a); LgPAI-1: logaritmo del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1.

TABLA 2. Distribución de los niveles de factores lipídicos y trombotogénicos según valores de colesterol HDL (primer cuartil frente al segundo y tercer cuartil)

	c-HDL > 62 mg/dl	c-HDL ≤ 62 mg/dl	P
Perfil lipídico (mg/dl)			
Colesterol total	198,03 \pm 24,68	181,23 \pm 24,45	0,002
Triglicéridos	55,08 \pm 20,99	58,60 \pm 18,65	0,422
c-LDL	106,91 \pm 22,81	115,68 \pm 23,97	0,080
CT/c-HDL	2,50 \pm 0,37	3,43 \pm 0,65	0,006
Apolipoproteína A1	179,06 \pm 19,28	141,21 \pm 12,67	0,000
Apolipoproteína B100	90,01 \pm 15,06	96,93 \pm 13,60	0,034
Lipoproteína(a)	5,20 (2,27-13,24)	8,25 (2,99-19,79)	0,249
Perfil trombotogénico			
Fibrinógeno (mg/dl)	261,18 \pm 49,17	286,79 \pm 42,67	0,016
Dímero-D (ng/ml)	239 (182-315)	230 (185-339,5)	0,715
PAI-1 (U/ml)	2,08 (1,05-3,75)	3,33 (1,92-5,79)	0,018

Las variables paramétricas se expresan como medias \pm desviaciones estándar; los valores de p para diferencias entre grupos se determinaron por la t de Student; las variables no paramétricas se expresan como medianas y rangos intercuartílicos; para determinar la p se utilizó el test de la U de Mann-Whitney. c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1.

18 años, describieron una situación similar excepto en el grupo de 10-12 años, y estas diferencias se mostraron estadísticamente significativas en el grupo de 6-9 años y de 16-18 años, con $p < 0,001$.

El c-HDL es un factor pronóstico importante de riesgo cardiovascular, por lo que valores elevados se asocian con bajo riesgo cardiovascular, y viceversa¹¹⁻¹³. En nuestro estudio, las concentraciones de c-HDL se correlacionaban de forma positiva y significativa con las concentraciones de CT y apo A1 y de forma negativa y significativa con las concentraciones de CT/c-HDL, de fibrinógeno y

TABLA 3. Coeficiente de correlación de Spearman entre las concentraciones séricas de colesterol HDL y los factores lipídicos y trombogénicos estudiados

	r	p
Perfil lipídico		
Colesterol total	0,389	0,000
Triglicéridos	-0,188	ns
c-LDL	-0,157	ns
CT/c-HDL	-0,780	0,000
Apolipoproteína A1	0,919	0,000
Apolipoproteína B100	-0,157	ns
Lipoproteína(a)	-0,078	ns
Perfil trombogénico		
Fibrinógeno	-0,251	0,01
Dímero-D	-0,023	ns
PAI-1	-0,282	0,005

CT: colesterol total; ns: no significativo; p: significación estadística; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; r: coeficiente de correlación de Spearman.

de PAI-1. Dada la estrecha relación entre las concentraciones de c-HDL y la apo A1 (coeficiente de correlación $[r] = 0,919$), puede suponerse que el efecto antiaterogénico atribuido a concentraciones elevadas de c-HDL se debe en parte a la contribución de la apo A1.

La relación directa y significativa que encontramos entre las concentraciones de c-HDL y CT se debe a que los niños presentan unos valores de c-HDL elevados y en muchos casos el aumento del colesterol total se debe a la fracción c-HDL, hecho descrito por diversos autores^{14,15}. Kannel¹⁶, basándose fundamentalmente en el estudio Framingham, propone utilizar el cociente CT/c-HDL como mejor marcador de riesgo cardiovascular que el CT y el c-HDL por separado.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que los factores hemorreológicos desempeñan un importante papel en la aterogénesis y en la incidencia de complicaciones tromboembólicas de las enfermedades arterioscleróticas, considerándolos factores predictivos de enfermedad coronaria. Dentro de estos factores hemorreológicos, la viscosidad plasmática es un factor de considerable relevancia que depende en gran medida de la concentración de fibrinógeno, factor que a su vez influye considerablemente sobre la agregación eritrocitaria; por lo tanto, aumentos en la concentración de fibrinógeno conducen a un enlentecimiento del flujo sanguíneo, favoreciendo, así, el daño endotelial y, por consiguiente, el desarrollo de la aterosclerosis. Sin embargo, existen pocos datos hemorreológicos en población pediátrica y algunos de ellos son contradictorios. Dalmau Serra et al¹⁷, al estudiar a 36 niños afectados de hipercolesterolemia familiar, encontraron alteraciones hemorreológicas consistentes en una mayor agregación plaquetaria y un aumento en la viscosidad plasmática, con respecto al grupo control, pero no encon-

traron aumentos significativos del fibrinógeno. Esto sugería que los niños con hipercolesterolemia presentan alteraciones hemorreológicas atribuibles a la propia dislipemia. Jay et al¹⁸ valoraron los mismos parámetros hemorreológicos en 16 niños con hipercolesterolemia familiar y no encontraron diferencias significativas en ninguno de ellos, por lo que concluyeron que las alteraciones hemorreológicas presentes en los adultos con hipercolesterolemia no son consecuencia directa de su hiperlipidemia. Albisetti et al¹⁹ estudiaron a 36 niños con hipercolesterolemia y encontraron un aumento significativo de las concentraciones de fibrinógeno, plasminógeno y α_2 -macroglobulina al compararlos con un grupo control. Concluyeron que existe una disminución de la actividad fibrinolítica en niños asintomáticos con dislipemia. Bao et al²⁰ determinaron las concentraciones de fibrinógeno en 3.047 niños, supuestamente sanos, de entre 5 y 17 años, y encontraron una asociación independiente entre las concentraciones de c-HDL y el fibrinógeno.

El PAI-1 es el principal inhibidor de los activadores del plasminógeno, por lo que desempeña un papel fundamental en la regulación de la actividad fibrinolítica en la circulación sistémica. Diversas evidencias clínicas y experimentales indican que un aumento del PAI-1, tanto en la circulación como localmente, puede contribuir al desarrollo de trombosis^{21,22}. En nuestro estudio, las concentraciones de c-HDL estuvieron inversamente relacionadas con las concentraciones de fibrinógeno y PAI-1, lo que sugiere que los niños con bajas concentraciones de c-HDL presentan alteraciones hemorreológicas y hemostáticas que pueden contribuir al desarrollo de la lesión ateromatosa.

En conclusión, nuestros resultados indican que en la población infantil estudiada, las concentraciones de CT elevadas pueden deberse a concentraciones de c-HDL altas. Por otro lado, encontramos una asociación inversa y estadísticamente significativa entre las concentraciones de c-HDL y las concentraciones de fibrinógeno y PAI-1, lo que sugiere que los niños con concentraciones más bajas de c-HDL presentan un aumento en la actividad coagulativa y una disminución de la actividad fibrinolítica. Esto, en un futuro, les podría conducir a un aumento del riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado gracias a la financiación de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Referencia del proyecto UPV 078.352-EA237/96.

BIBLIOGRAFÍA

- Holman RL, McGill HC Jr, Strong JP, Geer JC. The natural history of atherosclerosis: The early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the 20th Century. *Am J Pathol.* 1958; 34:209-35.

2. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerosis lesions in coronary arteries of children and young adults. *Atherosclerosis*. 1989;9:119-32.
3. Grande Covián F. Prevención pediátrica de la aterosclerosis. *An Esp Pediatr*. 1988;29 Supl 32:32-9.
4. Reder D. Nuevos aspectos de protección vascular: ¿Es el colesterol HDL la llave para el control de la arteriosclerosis? En: Fuster V, Rius J, editores. *De la cardiología pragmática a la genética*. Barcelona: Prous Science SA; 2003. p. 35-42.
5. Epanand RM, Stafford A, Leon B, Lock PE, Tytler EM, Segrest JP, et al. HDL and apolipoprotein A-1 protect erythrocytes against the generation of procoagulant activity. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1775-83.
6. Naqvi TZ, Shah PK, Ivey PA, Molloy MD, Thomas AM, Panicker S, et al. Evidence that high-density lipoprotein cholesterol is an independent predictor of acute platelet-dependent thrombus formation. *Am J Cardiol*. 1999; 84:1011-7.
7. Viles-González JF, Fuster V, Corti R, Badimón JJ. Emerging importance of HDL cholesterol in developing high-risk coronary plaques in acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2003;18:286-94.
8. Sánchez Bayle M, Sánchez Bernardo A, Asensio Antón J, Ruiz-Jarabo Quemada J, Baeza Mínguez J, Morales San José MT. Seguimiento de 5 años del perfil lipídico en los niños. Estudio Rivas-Vaciamadrid. *An Pediatr*. 2005;63:34-8.
9. Monje Rojas R. Serum lipids and lipoprotein levels in Costa Rica 13-18 year-old teenagers. *Arch Latinoam Nutr*. 2001;51: 236-43.
10. Sánchez-Bayle M, Cocho P, Baeza J, Vila S. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor in Spanish children and adolescents. The Niño Jesús Group. *Am Heart J*. 1993;126:322-6.
11. Ohta T, Saku K, Nakamura R, Maung KK, Matsuda I. Comparison of children and coronary heart disease patients with low high density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis*. 1998;137:321-8.
12. Garcés C, Gil A, Benavente M, Viturro E, Cano B, De Oya M. Consistently high-density lipoprotein-cholesterol levels in children in Spain, country with low cardiovascular mortality. *Metabolism*. 2004;53:1045-7.
13. Iscan A, Yigitoglu MR, Vurgun N, Uyanik BS, Akyildiz M. Low levels of high density lipoprotein cholesterol in Turkish children: An important risk factor. *Acta Paediatr Jpn*. 1998;40:41-6.
14. Sáez Y, Lafita M, Sáez de Lafuente JP, Narváez I, Baztán E, Magro A, et al. Determinación de valores de colesterol total y c-HDL en población escolar de Vizcaya. *Cardiovas*. 2002;23: 323-6.
15. Sánchez Bayle M, Fernández Ruiz ML. Colesterol HDL en niños. Su influencia sobre el diagnóstico de la hipercolesterolemia. *An Esp Pediatr*. 1997;47:285-8.
16. Kannel WB. Low high-density lipoprotein cholesterol and what to do about it. *Am J Cardiol*. 1992;70:810-4.
17. Dalmau Serra J, Vayá Montaña A, Martínez Silvestre M, Blesa Baviera LC, Aznar Lucea J. Nuevos marcadores de riesgo aterogénico: Perfil hemorreológico en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar. *An Esp Pediatr*. 1996;45:393-7.
18. Jay RH, McCarthy SN, Rampling MW, Betteridge DJ. Blood rheology and fibrinogen in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1991;91:117-21.
19. Albisetti M, Chan AK, McCrindle BW, Wong D, Monagle P, Andrew M. Impaired fibrinolytic activity is present in children with dyslipidemias. *Pediatr Res*. 2004;55:576-80.
20. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Plasma fibrinogen and its correlates in children from a biracial community: The Bogalusa Heart Study. *Pediatr Res*. 1993;33:323-6.
21. Juhan-Vague I, Alessi MC. Plasminogen activator inhibitor 1 and atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 1993;70:138-43.
22. Juhan-Vague Alessi MC. PAI1, obesity, insulin resistance, and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemost*. 1997;78: 656-60.