

215

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

TESIS DE POSGRADO PARA LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FRECUENCIA DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A HIPERCOLESTEROLEMIA EN ADOLESCENTES



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
TESIS DE POSGRADO
U. N. A. M.

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA PRESENTA

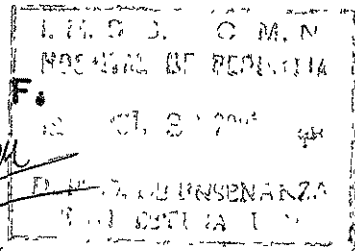
DR. JORGE ALFONSO MARTIN TREJO



TUTOR: DRA IRINA ELIZABETH JUAREZ MUÑOZ
ASESOR METODOLOGICO:
DR. JUAN MANUEL MEJIA ARANGURE

MEXICO, D. F.

2002



Docto
Jorge Alfonso Martín Trejo



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
TESIS DE POSGRADO PARA LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FRECUENCIA DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A
HIPERCOLESTEROLEMIA EN ADOLESCENTES

TUTOR: DRA. IRINA ELIZABETH JUAREZ MUÑOZ⁽¹⁾

TESISTA: DR. JORGE ALFONSO MARTIN TREJO⁽²⁾

ASESOR METODOLOGICO: DR. JUAN MANUEL MEJIA ARANGURE⁽³⁾

COLABORADORES: DR. JUAN GAMES ETERNOD⁽⁴⁾
DR. FERNANDO NUÑEZ TINOCO⁽⁴⁾
DRA. MARTHA SCIANDRA RICO⁽⁴⁾

¹ Jefe de Departamento del Servicio de Preescolares, Hospital de Pediatría (HP) del Centro Médico Nacional (CMN), Siglo XXI (SXXI), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

² Residente de Pediatría Médica de Tercer Año del HP, CNM SXXI, IMSS.

³ Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del HP, CMN SXXI, IMSS

⁴ Servicio de Preescolares del HP, CMN SXXI, IMSS.

FEBRERO 1999

Con cariño:

A mis padres, Gaby y Margarita

AGRADECIMIENTOS

Dra. Irina Elizabeth Juárez Muñoz:

Por su apoyo, asesoría y estímulo para la realización de este trabajo.

Dr. Juan Manuel Mejía Aranguré:

Por su asesoría y apoyo para realizar este trabajo

Dra. María Salomé Anaya Flores:

Por su gran apoyo y colaboración.

**Fondo para el Fomento a la Investigación Médica de la Unidad de Investigación del
Instituto Mexicano del Seguro Social**

Por el financiamiento otorgado para la realización de este proyecto.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de factores de riesgo asociados a hipercolesterolemia en una población de adolescentes.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Transversal.

MATERIAL Y METODOS: Se estudiaron 412 adolescentes de ambos sexos. Se aplicó un cuestionario a los padres o tutores, interrogando intencionadamente para buscar antecedentes familiares de hipercolesterolemia, infarto al miocardio, obesidad y Diabetes mellitus, considerados factores de riesgo. A los adolescentes se les extrajeron 3ml de sangre, teniendo el antecedente de ayuno de 13 horas y reposo de 15 minutos previos, la muestra se colocó en un tubo sin anticoagulante y se analizó en un autoanalizador Express 550 (Ciba-corning). Se calculó la prevalencia de hipercolesterolemia con Intervalos de Confianza de 95% y riesgo relativo con un Intervalo de Confianza de 95% para medir la fuerza de asociación de cada factor de riesgo con la hipercolesterolemia. El análisis estadístico se realizó mediante el programa EPI-Info 6.

RESULTADOS: Se estudiaron 412 pacientes, con edades entre 11 y 16 años, 208 (50.5%) mujeres y 204 (49.5%) hombres. La frecuencia encontrada para los factores de riesgo en pacientes hipercolesterolémicos fue: 8 (1.9%) de los adolescentes tenían antecedentes familiares directos de hipercolesterolemia conocida, 19 (4.6%) de infarto al miocardio, 28 (6.7%) de obesidad y 17 (4.1%) de Diabetes mellitus.

De la población estudiada se encontraron 96 (23%) adolescentes con niveles séricos de colesterol en valores limítrofes (170-200mg/dl) y 51 (12.4%) con hipercolesterolemia (> 200mg/dl). Los niveles séricos de colesterol encontrados en los pacientes con antecedente de infarto al miocardio fueron de 169.32mg/dl, mientras que los encontrados para los pacientes sin este antecedente fue de 158.81mg/dl ($p<0.005$). La asociación encontrada para los diferentes factores de riesgo fue: antecedente de infarto al miocardio en pacientes hipercolesterolémicos con RR 3.72 ($p<0.005$) para padres, RR 4.03 ($p<0.005$) para tíos, antecedente de hipercolesterolemia en pacientes hipercolesterolémicos RR 1.63 ($p=0.1593$) sin diferenciar parentesco, obesidad en pacientes hipercolesterolémicos RR 1.15 ($p=0.6403$) sin diferenciar parentesco y antecedente de Diabetes mellitus en pacientes hipercolesterolémicos con RR 2.42 ($p=0.05$).

CONCLUSIONES: Se pudo corroborar que los factores de riesgo como son antecedentes familiares de infarto al miocardio, hipercolesterolemia, obesidad y Diabetes mellitus representan un factor de riesgo para que los hijos presenten hipercolesterolemia, por lo que es necesaria su identificación oportuna, con el fin de iniciar manejo, para disminuir la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular. Es necesario que el Pediatra identifique los factores de riesgo para hipercolesterolemia y que todo niño se le realice escrutinio al detectar alguno de ellos.

PALABRAS CLAVE: Factores de Riesgo, Hipercolesterolemia en Adolescentes.

ABSTRACT

OBJETIVE: To determine the frequency of risk factors associated with hypercholesterolemia in an adolescent population.

STUDY DESIGN: Cross-sectional study.

MATERIAL AND METHODS: Four-hundred and twelve male and female teenagers were studied. Parents or guardians answered a questionnaire, which asked deliberately about a history of risk factors. The teenagers were studied by drawing 3 ml of blood after fasting for 13 hours and a resting period of 15 minutes before taking the blood sample. The sample was placed in a tube without anticoagulant and was analyzed in an Express 550 auto-analyzer (Ciba-corning). The prevalence of hypercholesterolemia with 95% confidence intervals and the relative risk (RR) with 95% confidence intervals were calculated to measure the strength of the association with hypercholesterolemia for each risk factor. Statistic analysis was realised in EPI-Info 6 program.

RESULTS: Four-hundred and twelve patients aged 11-16 years old, 208 (50.5%) female and 205 (49.5%) male were studied. The frequencies found for risk factors in hypercholesterolemic patients were: 8 (1.9%) of the teenagers had a direct family history of known hypercholesterolemia, 19 (4.6%) of myocardial infarction, 28 (6.7%) of obesity and 17 (4.1%) of Diabetes mellitus.

Ninety-six (23%) adolescents with cholesterol serum levels within borderline values (170-199mg/d) and 51 (12.4%) with hypercholesterolemia (>200mg/dl) were found in the studied population. The cholesterol serum levels found in patients with a family history of myocardial infarction were 169.32mg/dl, whereas those found history of myocardial infarction were 158.81mg/dl ($p<0.005$). The association found for the different risk factors were: history of myocardial infarction in hypercholesterolemic patients RR 3.72 ($p<0.005$ /parents), RR 4.03 ($p<0.005$ /uncles and aunts), history of hypercholesterolemia in hypercholesterolemic patients RR 1.63 ($p=0.1593$ /making no distinction by kinship), obesity in hypercholesterolemic patients RR 1.15 ($p=0.6403$ /making no distinction by kinship) and Diabetes mellitus in hypercholesterolemic patients RR 2.42 ($p=0.05$ /parents)

CONCLUSIONS: It was confirmed that risk factors such as family history of myocardial infarction, hypercholesterolemia, obesity and Diabetes mellitus represent a risk factor for the children to become hypercholesterolemic in the long term. Thus, it is necessary their timely identification in order to begin management to decrease morbidity and mortality because of cardiovascular disease. In the face of these results, it is necessary that every pediatrician knows the risk factors for hypercholesterolemia and that every child undergoes examination when one of those factors is detected. **KEY WORDS:** risk factors, hypercholesterolemia in teenagers.

ANTECEDENTES

La mortalidad por enfermedades cardiovasculares ha ido en aumento progresivamente en México, desde la década de los 40, hasta ser, desde 1987 la más alta del país (tasa de 67.8 x 100 000 habitantes). Como causa de mortalidad específica, la cardiopatía isquémica también ha ido en aumento desde 1950 (tasa de 2.1 x 100 000 habitantes) hasta 1987 (tasa de 67.8 x 100 000). A mayor abundamiento, en ese mismo año, por grupos etarios, la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica en personas entre 45 y 54 años fue de 38.7, de 110.9 en el grupo entre 55 y 64 años y de 528.4 (cifra comparable a las que se observan en el mundo industrializado) en sujetos de 65 años o más. El infarto al miocardio es el evento clínico ateroscleroso más frecuente y como causa de mortalidad general ocupa el sexto sitio nacional; en tanto que en los estados federativos de la franja fronteriza norte, es la primera o segunda causa.^{1,2,3}

La aterosclerosis se define como una combinación de variables en alteraciones de la túnica interna de las arterias, consiste en la acumulación de lípidos, glucósidos complejos, tejido fibroso y depósitos de calcio, todo ello acompañado de alteraciones en la túnica media.⁴

Existen factores locales que influyen en el depósito de lípidos en la pared de los vasos, como son: daño en la íntima, el calibre del vaso, cambios dinámicos del flujo, factores de depósito de fibrina y factores metabólicos.^{4,5} Se ha visto que el aumento en los niveles de colesterol sérico está asociado a la formación de estas lesiones en los vasos. Con el transcurso del tiempo se han encontrado lesiones ateromatosas desde los tres años de edad.^{6,7,8,9,10,11}

La hipercolesterolemia se ha convertido en un factor de riesgo muy importante en la génesis de aterosclerosis como se ha demostrado en diversos estudios epidemiológicos, donde se han relacionado de manera directa por los siguientes hallazgos:

1) En diferentes países y con diferentes tipos de estudios se ha encontrado una relación directa entre los niveles altos de colesterol y una dieta excesiva en grasas saturadas y colesterol, así como una mayor morbilidad por enfermedad coronaria.^{10,12,13}

2) En autopsias de niños y adolescentes con hipercolesterolemia se han encontrado lesiones ateromatosas.^{13,14}

3) Los niveles altos de colesterol y lipoproteínas de baja densidad (LDL), se han correlacionado con las lesiones ateromatosas.^{12,13}

4) Al disminuir los niveles de colesterol se logra disminuir la tasa de morbimortalidad en diferentes países.^{15,16}

5) Los niños que cursan con hipercolesterolemia tienen una mayor posibilidad de continuar con niveles altos en la vida adulta.^{8,16,17}

Los niveles séricos de colesterol en niños y adultos varían de manera geográfica, siendo los países nórdicos los que presentan niveles más altos.⁸

Los niveles séricos en niños mexicanos se han descrito por el Dr. Lerman et al, en tres regiones: los niños de la región sur presentan un promedio de 137 ± 29 mg/dl, en la zona central 145 ± 32 mg/dl, y en el norte del país así como en el Distrito Federal 153 ± 8 mg/dl,¹ este último dato se corroboró en estudios realizados en niños en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.¹⁸⁻²⁰

Existen algunas patologías que cursan durante su evolución con hipercolesterolemia, como lo es el síndrome nefrótico, el hipotiroidismo, el síndrome obstructivo hepático, e

insuficiencia hepática. Así mismo se han descrito algunos medicamentos como las tiazidas, beta bloqueadores, esteroides y hormonales del tipo de los anticonceptivos orales.^{9,12}

Se han relacionado en la hipercolesterolemia otros factores como son la dieta, antecedentes familiares de hipercolesterolemia, dislipidemias, o infarto al miocardio, tabaquismo, intolerancia a la glucosa, obesidad y sedentarismo.

En cuanto a la dieta se considera que las reservas de calorías derivadas de las grasas saturadas y de los carbohidratos refinados contribuyen en general al incremento de los niveles de lípidos. El estilo de vida moderno, ha propiciado el abandono de la cocina tradicional por el tiempo de preparación que ésta implica y se ha ido sustituyendo por productos procesados, elaborados industrialmente, fáciles y rápidos de preparar, pero en su mayor parte, con alto contenido de grasas saturadas como elemento de conservación, además de su alto contenido de sal. La introducción de dichos alimentos a la dieta infantil ha sido importante debido a la publicidad constante. Finalmente estos productos llevan a la elevación de lípidos séricos.^{2,10,13}

La dieta es el factor más importante en la determinación de los niveles de lípidos. Los efectos nocivos de las grasas saturadas y colesterol dietéticos y el beneficio de sustituir su consumo por el de grasa insaturada, son aplicables tanto en niños como en adultos.^{12,21}

En estudios realizados interviniendo la dieta de niños, en los que la reducción del porcentaje de energía ingerida en forma de grasa y su sustitución por hidratos de carbono y el aumento de la razón de grasas polinsaturadas/saturadas, produce un descenso en los niveles de colesterol, que es de aproximadamente 1% por año de intervención, habiéndose obtenido un 5% de reducción de la colesterolemia a los 5 años en el estudio de Walter et al, en escolares de Nueva York.²²

Por otro lado el tratamiento de la hipercolesterolemia de acuerdo al Lipid Research Clínicos Coronary Primary reportó que una reducción de la colesterolemia del 1% conlleva una reducción del 2% del riesgo coronario. Por otra parte, de acuerdo a la declaración común de la American Heart Association y el National Heart, Lung, and Blood Institute, con la disminución de un 10% en la hipercolesterolemia, que es posible únicamente con el régimen dietético, se puede esperar una reducción del 20% de la enfermedad coronaria.¹⁵

Es importante mencionar que el factor socioeconómico tiene influencia sobre los niveles séricos de colesterol, relacionado con grupos con status socioeconómico alto y el tipo de alimentación.^{9,23}

Rao et al, encontraron un factor genético y cultural asociado a niveles de lípidos y lipoproteínas, encontrando lipoproteínas de baja densidad asociadas a herencia genética 0.624 ± 0.093 y herencia cultural 0.072 ± 0.029 (promedio y desviación estándar respectivamente).⁹

En cuanto a los antecedentes familiares, se ha visto que un número de diferentes anomalías de las lipoproteínas se encuentran relacionadas con el riesgo de enfermedad coronaria y concentraciones plasmáticas elevadas de LDL y colesterol se han relacionado con riesgo de enfermedad coronaria. Muchas de las personas en las que la enfermedad cardíaca coronaria se desarrolla prematuramente tienen una o más anomalías en las concentraciones de lipoproteínas tales como baja concentración plasmática de Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL) y altas concentraciones plasmáticas de LDL y colesterol en pequeñas partículas como las Lipoproteínas de Muy Baja Densidad (VLDL) o Lipoproteínas de Densidad Media (IDL). Además, la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria es mayor en personas que tienen concentraciones plasmáticas elevadas de

triglicéridos (refleja elevadas concentraciones de VLDL), bajas de HDL y una elevada relación de LDL/HDL que en aquellas personas con elevaciones plasmáticas de LDL únicamente.²⁴

Lee et al, encontraron que de 65% de pacientes adultos estudiados con diagnóstico de enfermedad coronaria cardiaca, 51% de sus descendientes presentaron alteraciones en la lipoproteínas, como elevación plasmática de triglicéridos, colesterol y disminución de HDL o combinaciones de ellas.²⁵

Wadoski et al, encontraron niveles séricos de colesterol total más elevados en niños con antecedentes de enfermedad coronaria cardiaca, con un valor predictivo de 39.8% para presentar hipercolesterolemia moderada.²⁶

En el estudio de Muscatine, realizado a largo plazo se encontró que el 23% de los niños con antecedentes familiares presentaban en algún momento de su infancia hipercolesterolemia²⁷

En cuanto a la hipercolesterolemia familiar, una minoría de los casos de la hipercolesterolemia primaria se deben a alteraciones genéticas de carácter monogénico como la hipercolesterolemia familiar, en las cuales la alteración de un solo gen determina por sí mismo, sin necesidad de factores concurrentes, el riesgo de transmitir el gen mutado los familiares de primer grado es de 50%. La hipercolesterolemia es una alteración de carácter genético que se hereda en forma autosómica dominante, en la que existe una deficiencia de receptores para las LDL. En forma homocigota esta deficiencia es absoluta, lo que se traduce en una elevación del colesterol total y de las LDL a aproximadamente 5 a 6 veces las cifras normales. La frecuencia de la hipercolesterolemia familiar homocigota es de 1:1 000 000 de niños. La forma heterocigota de hipercolesterolemia familiar, ocurre

aproximadamente en 1:200 a 1.500 niños, convirtiéndose en el error congénito del metabolismo más frecuente a esta edad. En la hipercolesterolemia familiar existe una deficiencia de alrededor del 50% de los receptores LDL, lo que traduce una elevación del colesterol total y de las LDL a 2 ó 3 veces su valor normal. Aproximadamente el 10% desarrollan xantomas tendinosos durante los últimos años de la adolescencia y en escasas ocasiones angina de pecho a esta edad, pero sí cardiopatía isquémica precoz . En cambio, los enfermos homocigotos desarrollan comúnmente xantomas antes de los 5 años de edad y a menudo presentan angina de pecho infarto agudo del miocardio en la segunda década de la vida.¹²

Estudios epidemiológicos realizados en niños de diferentes países demuestran, igual que los realizados en adultos, que niveles más altos de colesterol se observan en niños pertenecientes a países con dietas ricas en grasas saturadas y colesterol y tasas más altas de mortalidad por cardiopatía isquémica¹²

Por otro lado se ha observado que los niños y adolescentes que presentan hipercolesterolemia familiar ya presentan alteraciones hemorreológicas atribuibles a la propia dislipidemia que precede al deterioro vascular y que pueden contribuir al desarrollo la lesión ateromatosa, que constituye un factor de riesgo más para las enfermedades cardiovasculares.²⁸

Se debe mencionar que existen alteraciones relacionadas con la obesidad, entre las que destacan los trastornos del perfil de lípidos, tales como la hipertrigliceridemia, los niveles bajos de HDL, y la elevación en las concentraciones de LDL, que son las que favorecen la aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares, se ha reportado también que los niños con obesidad presentan cifras de colesterol sérico total más elevadas que las de otros niños

con peso normal, incluso desde el primer año de vida. Esto implica un factor de riesgo importante para las patologías cardiovasculares. Sin embargo la obesidad no parece ser un factor independiente, sino que se asocia a otros factores como hipertensión, sedentarismo, actividad física entre otros.^{2,8,9,29,30,31}

También existe evidencia de que la intolerancia a la glucosa es un factor de riesgo, ya que todos con padres u otros familiares diabéticos deben tener cuidado no solo con sus carbohidratos, sino también en sus niveles de lípidos y en la tensión arterial, ya que con frecuencia se encuentran asociados, además de que se ha encontrado en diversos estudios que los pacientes diabéticos cursaron uno o dos décadas antes de manifestarse la diabetes con alteraciones en lípidos.^(5,12)

Se sabe que el nivel de colesterol puede variar de un día a otro debido a los cambios de hidratación, enfermedades intercurrentes o medicamentos. En los niños es fácil observar descenso transitorio del colesterol total y DHL y el aumento de los triglicéridos que tienen lugar en los procesos infecciosos, inflamatorios y febriles agudos. Por otra parte, al igual que en los adultos, los niveles de lípidos se ven afectados también en los niños con enfermedades crónicas del tiroides, riñón, hígado y sistema inmune. La diabetes mellitus se asocia a niveles más altos de colesterol total, LDL, y triglicéridos y más bajos de HDL que los observados en no diabéticos.^{3,12}

La Academia Americana de Pediatría y el Panel Nacional de Educación para el Colesterol establecen que es necesario realizar escrutinio en aquellos pacientes mayores de 2 años que tengan uno o más factores de riesgo para hipercolesterolemia, si tras dos determinaciones por arriba de 170mg/dl, para los niños de la Ciudad de México, se deberán tomar lipoproteínas y triglicéridos e iniciar manejo,^{1,6,7,13,16,32} ya que en México no conocemos la

frecuencia de hipercolesterolemia en pacientes con factores de riesgo, deseamos conocer cuál es ella, para poder implementar programas de escrutinio y manejo en la población pediátrica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La demostración en las últimas décadas, de que la elevación del colesterol, lipoproteínas y triglicéridos son un factor de riesgo para la aparición de lesiones ateroscleróticas, obligan a buscar estrategias encaminadas a la disminución o prevención de este factor de riesgo.

En México, no conocemos la frecuencia de antecedentes familiares de infarto al miocardio, de hipercolesterolemia y de obesidad, asociados a hipercolesterolemia, considerados como factores de riesgo para la aterosclerosis, por lo que queremos conocer cuál es ella en una población de adolescentes de la Ciudad de México.

OBJETIVOS:

- 1) Identificar la frecuencia de antecedentes familiares de obesidad, hipercolesterolemia infarto al miocardio y Diabetes mellitus, entre los adolescentes con niveles de colesterol normales y elevados.

- 2) Determinar la asociación para los siguientes factores de riesgo: antecedente familiar de obesidad, hipercolesterolemia, infarto al miocardio y Diabetes mellitus en la misma población.

MATERIAL Y METODOS

Fue un estudio transversal, que se llevó a cabo en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que es un centro de tercer nivel de atención. El protocolo fue aceptado por los comités locales y delegacionales de Ética e Investigación.

Se invitaron a todos los alumnos que cursaban la educación media en dos escuelas de la Secretaría de Educación Pública, de dos delegaciones de la Ciudad de México y sólo se incluyeron a todos aquellos adolescentes sanos (considerándose como sanos aquellos libres de enfermedad diagnosticada y que ellos tuvieran conocimiento de la misma), que aceptaron entrar en el estudio y se les tomara la muestra sanguínea, los padres aceptaron y firmaron una carta de consentimiento informado.

Los sujetos pertenecieron a un medio socioeconómico medio. (tomando en cuenta la clasificación de estratos socioeconómicos determinados por el INEGI para esta población³³). Se excluyeron del estudio aquellos niños que portaban alguna enfermedad aguda o crónica y/o desnutrición. Se eliminaron del estudio aquellos casos en los que no fue posible tomar la muestra sanguínea, y aquellos cuyas muestras sanguíneas que por motivos técnicos no fue posible procesar. La muestra se tomó con ayuno previo de 13 horas y 15 minutos previos de reposo.

El estudio fue factible debido a que se otorgó para su realización un financiamiento por parte de la Coordinación de Investigación, con lo que se realizó la compra de los insumos necesarios. El procesamiento de las muestras se llevó a cabo en el laboratorio del propio

hospital, asimismo los padres respondieron un cuestionario sobre los antecedentes familiares de hipercolesterolemia, infarto al miocardio, obesidad y Diabetes mellitus.

ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis univariado se utilizaron medidas de frecuencia simple y dispersión. Para el análisis bivariado se calcularon riesgos relativos (RR) con un intervalo de confianza de 95%, para medir la fuerza de asociación de cada factor de riesgo con los niveles séricos de colesterol, se utilizó una $p \leq 0.05$ para determinar significancia estadística, con objeto de verificar que los resultados obtenidos no fueron por azar. Para el análisis se utilizó el programa EPI-Info versión 6 y el programa SPSS.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

La población de estudio se obtuvo de acuerdo al número de niños elegibles del total de ambas escuelas. El número total de adolescentes fue de 412 de ambos sexos. A todos los padres o tutores se les aplicó un cuestionario, interrogando intencionadamente para buscar los factores de riesgo.

Todos los adolescentes contaron con un ayuno mínimo de 13 horas para asegurar este criterio de inclusión se efectuaron varias reuniones informativas con los padres, en donde se explicó en detalle la importancia de su cumplimiento, para que las muestras sanguíneas obtenidas fueran adecuadas para su procesamiento. Se extrajo a cada individuo 3ml de sangre sin anticoagulante, posteriormente las muestras se sometieron a centrifugación a 3000 RPM durante 15 minutos dentro de las 3 siguientes horas de extracción de la muestra, se separó el plasma y se procesó éste en el transcurso de la siguiente hora, cuando no fue

posible se guardaron las muestras a 4°C hasta por 9 días, sin que se alteraran los niveles del perfil de lípidos. El colesterol se procesó por el método enzimático a base de colesterol-esterhidrolasa en un autoanalizador Express 550 (Ciba-Corning).³⁴⁻³⁶

RESULTADOS

Se estudiaron 412 adolescentes entre 11 y 16 años de edad, con una media de 12.85 años, 208 (50.5%) mujeres y 204 (49.5%) hombres. A todos se les tomó una muestra de sangre con ayuno previo de 13 horas y 15 minutos de reposo.

De los factores de riesgo analizados se encontraron los siguientes datos: 49 (11.95%) adolescentes tenían antecedentes familiares directos de hipercolesterolemia conocida, 16 (3.9%) antecedentes de infarto al miocardio de alguno de los padres, 229 (55.6%) antecedentes familiares de obesidad y 112 (27.1%) antecedentes familiares de Diabetes mellitus.

Se encontraron en esta población 96 (23%) adolescentes con niveles de colesterol en valores limítrofes (170-199mg/dl) y 51 (12.4%) con hipercolesterolemia (>200mg/dl), en el resto se encontraron niveles normales.

El análisis de los niveles de colesterol por edad y sexo no mostró diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto a los factores de riesgo estudiados, la frecuencia para cada uno de ellos, relacionada con niveles séricos de colesterol limítrofes (171-200mg/dl) fue la siguiente: antecedente familiar de hipercolesterolemia 17 (4.1%), de infarto al miocardio 27 (6.5%), de obesidad 65 (15.7%) y de Diabetes mellitus 30 (7.2%), mientras que la frecuencia relacionada con hipercolesterolemia (>200mg/dl) fue la siguiente: antecedente familiar de hipercolesterolemia 8 (1.9%), infarto al miocardio 19 (4.6%) obesidad 28 (6.7%) y Diabetes mellitus 17 (4.1%).

En la Tabla No. 1 se muestra la frecuencia de los factores de riesgo por sexo, sin haber encontrado una diferencia estadísticamente significativa.

Por otra parte se compararon los niveles de colesterol normales, tanto con niveles limítrofes, como con hipercolesterolemia entre los grupos de adolescentes con y sin antecedentes familiares de hipercolesterolemia , infarto al miocardio, obesidad y Diabetes mellitus, (Tablas no. 2 y no. 3) en quienes se observó un RR estadísticamente significativo para los tres primeros en relación a niveles limítrofes y del segundo para hipercolesterolemia.

En la Tabla 4 se muestran los RR obtenidos al desglosar el antecedente familiar de infarto al miocardio por grado de parentesco, observando RR significativo en pacientes con hipercolesterolemia para los padres y tíos, mientras que se observó asociación únicamente en tíos, para los pacientes con cifras de colesterol limítrofes.

De la misma forma, la Tabla 5 muestra los RR obtenidos al desglosar el antecedente de obesidad familiar por grado de parentesco entre los que sí se encontró significancia estadística para tíos, abuelos y hermanos, en pacientes con cifras de colesterol limítrofes altos, no así para hipercolesterolemia.

Por último en la Tabla 6 se analiza la información relacionada con el antecedente de Diabetes mellitus por grado de parentesco, encontrando este antecedente como factor de riesgo para hipercolesterolemia únicamente en relación con los padres.

TABLA 1
FRECUENCIA DE ANTECEDENES FAMILIARES ENCONTRADOS EN EL GRUPO
DE ADOLESCENTES ESTUDIADOS

ANTECEDENTE FAMILIAR	MASCULINO n (%)	FEMENINO n (%)	TOTAL n
Hipercolesterolemia	24 (5.8)	25 (6.0)	49
Infarto al miocardio	39 (9.4)	46 (11.1)	85
Obesidad	117 (28.3)	112 (27.1)	229
Diabetes mellitus	56 (13.5)	56	112
TOTAL	236	239	475

TABLA 2

ASOCIACION ENTRE LOS DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CON NIVELES
SERICOS LIMITROFES ALTOS DE COLESTEROL

ANTECEDENTE FAMILIAR	COLESTEROL <170mg/dl	COLESTEROL 171-200mg/dl	RR	P
Con Hipercolesterolemia	24 (5.8%)	17 (4.1%)	2.13	0.0223
Sin Hipercolesterolemia	241 (58.4%)	79 (19.1%)	1.03-4.41	
Con Infarto al Miocardio	39 (9.4%)	27 (6.5%)	1.81	0.0020
Sin Infarto al Miocardio	228 (55.3%)	67 (16.2%)	1.27-2.59	
Con Obesidad	136 (33.0%)	65 (15.7%)	1.67	0.0056
Sin Obesidad	129 (31.3%)	31 (7.5%)	1.15-2.42	
Con Diabetes mellitus	65 (15.7%)	30 (7.2%)	1.24	0.2417
Sin Diabetes mellitus	200 (48.5%)	68 (16.5%)	0.87-1.78	

Nota: No se diferenció el parentesco.

TABLA 3
ASOCIACION ENTRE LOS DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CON
HIPERCOLESTEROLEMIA

ANTECEDENTE FAMILIAR	COLESTEROL <170mg/dl	COLESTEROL >200mg/dl	RR	P
Con Hipercolesterolemia	24 (5.8%)	8 (1.9%)	1.63	0.1593
Sin Hipercolesterolemia	241 (58.4%)	43 (10.4%)	0.84-3.16	
Con Infarto al Miocardio	39 (9.4%)	19 (4.6%)	2.68	0.0001
Sin Infarto al Miocardio	228 (55.3%)	32 (7.7%)	1.64-4.37	
Con Obesidad	136 (33.0%)	28 (6.7%)	1.13	0.6403
Sin Obesidad	129 (31.3%)	23 (5.5%)	0.68-1.87	
Con Diabetes mellitus	65 (15.7%)	17 (4.1%)	1.50	0.1369
Sin Diabetes mellitus	200 (48.5%)	32 (7.7%)	(0.88-2.56)	

Nota. No se diferenció el parentesco

TABLA 4

ASOCIACION ENTRE EL ANTECEDENTE DE INFARTO AL MIOCARDIO CON NIVELES LIMITROFES ALTOS DE COLESTEROL E HIPERCOLESTEROLEMIA

INFARTO AL MIOCARDIO	COLESTEROL 171-200mg/dl	RR	P	COLESTEROL >200mg/dl	RR	P
PADRES	3 (0.7%)	1.31 0.50-3.46	0.5987	6 (1.4%)	3.72 1.90-7.28	0.0006
TIOS	9 (2.1%)	2.81 1.80-4.38	0.0004	5 (1.2%)	4.03 2.00-8.11	0.0007
ABUELOS	15 (3.6%)	1.56 0.99-2.47	0.070	8 (1.9%)	1.84 0.92-3.67	0.0909

Nota: Por parentesco.

TABLA 5

ASOCIACION ENTRE ANTECEDENTE FAMILIAR DE OBESIDAD CON NIVELES SERICOS LIMITROFES ALTOS DE COLESTEROL E HIPERCOLESTEROLEMIA

OBESIDAD FAMILIAR	COLESTEROL 171-200mg/dl	RR	P	COLESTEROL > 200mg/dl	RR	P
PADRES	27 (6.5%)	1.2 0.80-2.0	0.3094	17 (4.1%)	1.1 0.63-1.9	0.6912
TIOS	6 (1.4%)	2.3 1.22-4.6	0.0235	2 (0.5%)	1.4 0.41-5.2	0.5682
ABUELOS	16 (3.8%)	1.9 1.19-3.2	0.0106	5 (1.2%)	1.0 0.44-2.5	0.8881
HERMANOS	16 (3.8%)	2.2 1.42-3.7	0.0014	4 (0.9%)	1.1 0.42-2.9	0.8462

Nota: Por parentesco.

TABLA 6

ASOCIACION ENTRE ANTECEDENTE FAMILIAR DE DIABETES MELLITUS
 CON NIVELES SERICOS LIMITROFES ALTOS DE COLESTEROL E
 HIPERCOLESTEROLEMIA

DIABTES MELLITUS	COLESTEROL 171-200mg/dl	RR	P	COLESTEROL >200mg/dl	RR	P
PADRES	6 (1.4%)	1.48 0.76-2.87	0.3771	5 (1.2%)	2.42 1.10-5.30	0.0555
TIOS	6 (1.4%)	1.69 0.89-3.20	0.2081	1 (0.2%)	0.81 0.12-5.26	1.0
ABUELOS	18 (4.3%)	1.09 0.70-1.70	0.7015	11 (2.6%)	1.38 0.74-2.56	0.3214

Nota Por parentesco

DISCUSION

El nivel de colesterol en el niño es el parámetro con mayor valor predictivo del colesterol en la edad adulta, y por lo tanto sería un marcador temprano del riesgo de cardiopatía isquémica. Esto ha sido demostrado en estudios longitudinales, algunos con 12 años de seguimiento de la población, como el estudio Bogalusa, que ha evidenciado la tendencia del colesterol total y del LDL a mantenerse en el mismo límite durante la niñez y adolescencia, un fenómeno que no se ha observado en HDL. Aproximadamente el 70% de aquellos que presentaban colesterol alto durante la niñez seguían mostrando cifras altas en la edad adulta joven.

Por otra parte la asociación encontrada entre los adultos con infarto al miocardio e hipercolesterolemia implica que los individuos pueden ser reconocidos desde la infancia como un hallazgo de riesgo de enfermedad coronaria, utilizando como predictor la historia familiar, habiéndose reportado un OR de 4.3 por Dennisson et al.³⁹

El presente estudio confirma hallazgos previos en niños. Los niños con antecedente familiar de infarto al miocardio presentaron niveles séricos de colesterol y LDL más altos que aquellos que no tenían dicho antecedente, 169.3mg/dl y 158.8mg/dl ($p=0.008$) para colesterol y 94.1mg/dl y 88.6mg/dl ($p=0.142$) para LDL, respectivamente. Estos resultados son comparables con los obtenidos por Hennekens et al,³⁸ que reportan cifras séricas de colesterol de 195.1mg/dl y 176.6mg/dl para pacientes del sexo masculino con antecedente de infarto al miocardio prematuro y sanos respectivamente. Otros autores han estudiado los antecedentes familiares en relación a los niveles séricos de colesterol presentados en

pacientes con dichos antecedentes, de esta manera Lee et al,²⁵ encontraron que de 65% de pacientes adultos estudiados con diagnóstico de enfermedad coronaria cardíaca, 51% de sus descendientes presentaron alteraciones en las lipoproteínas, como elevación plasmática de triglicéridos, colesterol, y disminución de HDL, o combinaciones de ellas.

En el Muscatine Study,²⁷ realizado a largo plazo se encontró que el 23% de los niños con antecedentes familiares de hipercolesterolemia presentaban en algún momento de su infancia hipercolesterolemia.

Como se menciona previamente, Dennisson et al,³⁹ reporta que el antecedente familiar de infarto al miocardio está asociado a niveles séricos de colesterol elevados (\geq percentil 95) con un OR 4.3 ($p < 0.01$) para adolescentes de raza blanca, además de reconocer este antecedente familiar como un indicador para realizar escrutinio en busca de anomalías del colesterol y lipoproteínas. En el presente estudio reportamos cifras mayores de colesterol sérico para aquellos pacientes con antecedente familiar de infarto al miocardio, con un RR de 1.81 ($p < 0.05$) para cifras limítrofes altas y 2.68 ($p < 0.05$) para hipercolesterolemia en la población general, mientras que al desglosarlo por parentesco observamos que para cifras limítrofes altas, únicamente los tíos presentan un RR 2.81 estadísticamente significativo ($p < 0.05$), mientras que para antecedente familiar de hipercolesterolemia tanto padres (RR 3.72 / $p < 0.05$) y tíos (RR 4.03/ $p < 0.05$) presentan un RR estadísticamente significativo. Sin embargo quienes presentan significancia estadísticamente mayor, son los tíos y no los padres, como se esperaría, esto pensamos se debe a que los tíos incluyen un mayor número de personas, en comparación a los padres.

Por otra parte mencionaremos que Berenson et al,⁴⁰ en un estudio realizado en autopsias de personas de entre 2 a 39 años de edad, encontraron que a mayor número de factores de

riesgo asociados a aterosclerosis, el porcentaje de área afectada con estrías grasas en vasos sanguíneos fue mayor, lo que debe correlacionarse con la sintomatología.

En cuanto al factor de riesgo antecedente familiar de hipercolesterolemia no obtenemos datos con significancia estadística, lo cual lo explicamos ante el hecho de que en México, no existe un programa de escrutinio para la población en general con el fin de detectar hipercolesterolemia, por lo que pocos individuos conocen sus cifras de colesterol sérico, y si éstas están elevadas. Tampoco conocen las de sus familiares, por otra parte el creciente interés por los niveles séricos de colesterol, y la disminución de los rangos para considerarlos normales ocasionan que haya un subregistro y que no se tenga un adecuado registro de este factor de riesgo. Este problema ya ha sido descrito por algunos autores³⁹ de otros países en donde el subregistro y el desconocimiento de los niveles séricos de la población ha dificultado el estudio de este factor de riesgo.

En cuanto a los resultados obtenidos para el factor de riesgo antecedente familiar de obesidad, unicamente encontramos significancia estadística para valores de colesterol limítrofes altos, no así para hipercolesterolemia además de que se observaron niveles séricos de colesterol mayores en los niños obesos, que en los niños con peso normal, como se ha reportado en otros estudios, en donde se ha considerado a la obesidad personal como factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial, trastornos en el perfil de lípidos, que a su vez favorecerán la aparición de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. Por lo anterior consideramos que la obesidad familiar no parece ser un factor de riesgo independiente sino que se asocia a otros factores como obesidad personal, hipertensión, sedentarismo, actividad física, tabaquismo entre otros, pero sí refleja una tendencia familiar de hábitos alimenticios.^(2,8,9,28-30)

Por último mencionaremos que estudios que han investigado el antecedente familiar de Diabetes mellitus como factor de riesgo para hipercolesterolemia, no han encontrado relación.⁽⁴¹⁾ En nuestro estudio, tampoco la encontramos al analizar el antecedente como presente o ausente, pero sí al realizar el análisis por parentesco, siendo positivo para los padres.

La información de estudios en los que se reporta que el antecedente familiar de infarto al miocardio en los padres se asocia a niveles séricos de colesterol elevados en sus hijos, provee información para predicciones más realistas sobre los riesgos de enfermedad coronaria, más que el conocimiento de un patrón familiar de hipercolesterolemia. Estas posibilidades pueden ser investigadas mediante la monitorización de niveles séricos de colesterol en niños y adolescentes y subsecuentemente de enfermedad coronaria en el adulto joven con y sin intervención en la infancia, como se ha empezado a hacer. Algunos autores han reportado resultados de intervenciones con resultados satisfactorios, básicamente la mayor parte

de las intervenciones están alrededor de la corrección de las dietas y en el incremento del ejercicio y únicamente en caso de no respuesta al tratamiento la utilización de medicamentos. La reducción de los niveles de colesterol en adultos jóvenes ha resultado en una disminución en las tasas de morbi-mortalidad por enfermedad coronaria en países como Estados Unidos de América o Australia.⁴² En niños únicamente se cuenta con un estudio intervencionista realizado en Australia, hasta el

momento con buenos resultados, durante 20 años, se utilizaron estrategias para el cambio de hábitos alimentarios hacia un régimen más pobre en grasas, logrando una disminución en la incidencia de la enfermedad coronaria, sin embargo en otros

estudios como los realizados en el Children's Cardiovascular Health de la Universidad de Columbia se han reportado con frecuencia padres que están concientes de tener factores de riesgo para enfermedad coronaria y no han adoptado ninguna medida para tratar de modificarlos, mucho menos los de sus hijos, por lo que probablemente la solución esté encaminada a introducir nuevos hábitos alimentarios y de una vida sana en la infancia, más que en tratar de cambiar un estado dietético mórbido del adulto.

CONCLUSIONES

Se pudo corroborar que los factores de riesgo como son antecedentes familiares de infarto al miocardio, hipercolesterolemia y obesidad representan un factor de riesgo para que los hijos presenten a largo plazo hipercolesterolemia, por lo que es necesaria su identificación oportuna, con el fin de iniciar manejo, para disminuir la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular. Ante estos resultados es necesario que todo Pediatra conozca los factores de riesgo para hipercolesterolemia y que a todo niño se le realice escrutinio al detectar alguno de ellos.

Existen muy fuertes razones genéticas, anatomopatológicas, epidemiológicas y de comportamiento para vislumbrar estrategias de intervención para reducir los niveles de colesterol en la infancia y a la vez en la población general, pero particularmente en los niños con riesgo, por lo tanto es necesario que dentro de la práctica pediátrica diaria se detecte de manera oportuna a aquellos niños con antecedente de enfermedad vascular, cerebrovascular así como también obesidad, hipercolesterolemia y Diabetes mellitus, para realizarles un escrutinio de niveles séricos de colesterol, recordando que para lograr un intervalo de confianza del 98% es necesario tomar dos muestras sanguíneas para corroborar el diagnóstico.

Estudios previos de la historia natural de la aterosclerosis indican en la mayor parte de la población, con enfermedad arterial coronaria prematura, inicia su desarrollo con mayor frecuencia durante la niñez y adolescencia. Los efectos de la combinación de múltiples factores de riesgo en la aparición de la aterosclerosis nos da la justificación para la

evaluación del riesgo cardiovascular en la población joven además de proveer la racionalización para la prevención e intervención. Es importantísimo identificar el o los factores de riesgo en la vida temprana, como es el caso del antecedente familiar de hipercolesterolemia, obesidad, infarto al miocardio, Diabetes mellitus entre otros. Intervenciones tendientes a modificar los factores de riesgo, tales como la prevención del tabaquismo, el control de peso, estimular la actividad física y una dieta equilibrada desde la niñez, pueden retardar el desarrollo de la aterosclerosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Lerman GI et al. Cholesterol levels and prevalence of hypercholesterolemia in mexican children and teenagers. *Atherosclerosis* 1993;103:195-203.
2. Cueto L. Prevención de la Aterosclerosis en México. Aspectos pediatricos de la aterosclerosis. AMPAC 1ra. ed 1989:131-150.
3. Expertos en dislipidemias de la Asociación Mexicana para la prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones, A.C. Lineamientos sobre la detección, el manejo, diagnóstico y el tratamiento dietario y farmacológico de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia. *Rev Mex Cardiol* 1996;7:7-24.
4. Kannel WB y Dawber TR. Atherosclerosis as a pediatric problem. *J Pediatr* 1972;80:544-554.
5. Rouvier J y Scazziota A. Factores y marcadores de riesgo de trombosis. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 1994;89:525-527
6. Einhorn PT y Rifkind BM Cholesterol measurement in children. *Am J Dis Child* 1993;146:373-375.
7. National Cholesterol Education Program, Report of the Expert Panel in Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Overview and summary. *Pediatrics* 1992;89:525-527.
8. National Cholesterol Education Program, Report of the Expert Panel in Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Rationale for attention to cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992;89:528-536.

9. Kwiterovich PO. Biochemical, clinical, epidemiologic, genetic and pathologic data in the pediatric age group relevant to the cholesterol hypotesis. *Pediatrics* 1986;78:349-362.
10. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Cholesterol in Childhood *Pediatrics* 1998;101:141-147.
11. Kannel WB, Catelli WP y Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. *Ann Intern Med* 1979;90:85-91.
12. Plaza PI y Grupo de Expertos de las Sociedades Españolas de Arterioesclerosis, Cardiología, Pediatría, Nutrición y Medicina Preventiva. Informe sobre el colesterol en niños y adolescentes españoles. *Rev Esp Cardiol* 1991;44:567-585.
13. National Cholesterol Education Program: Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;89:495-501.
14. Juárez-Muñoz IE, Zaldivar-Sandoval A, Mejía-Aranguré JM, Siordia-Reyes G, alemán-Velázquez P y González-Sánchez H. Lesiones ateromatosas en autopsias de un hospital de pediatría de tercer nivel. Tesis de Posgrado en Pediatría. UNAM 1996.
15. Jacolot B y Delahaye F. Les faits sur le cholestérol (traduction condensée de la déclaration commune de l'AHA et du NHLBI et commentaires) *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992;85:83-85.
16. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T y Mcnamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1971;74:1-12.
17. Carter GA.. Hypercholesterolemia in children. *Pediatr Ann* 1997;26:122-127.
18. Juárez-Muñoz IE, et al. Determinación de niveles séricos de colesterol, triglicéridos, y lipoproteínas en recién nacidos sanos de la delegación tres suroeste y cuatro del Instituto

Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México. Tesis de Posgrado en Pediatría Médica. UNAM 1995.

19. Juárez-Muñoz IE, et al. Niveles séricos de colesterol triglicéridos y lipoproteínas en lactantes y preescolares de las guarderías del IMSS, de la ciudad de México. Tesis de Posgrado en Pediatría Médica. UNAM 1997.

20. Juárez-Muñoz IE, Anaya-Flórez MS, Mejía-Aranguré JM, Games-Eternod J, Nuñez-Tinoco F, Sciandra-Rico M. Niveles séricos de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas en un grupo de adolescentes de la Ciudad de México y frecuencia de hipercolesterolemia. Tesis de Posgrado en Pediatría Médica. UNAM 1999.

21. Emmerich J, Bruckert E, Delahaye F, Thomas D y Richard JL. Relation entre HDL-cholestérol et maladies cardiovasculaires. Arch Mal Coeur Vaiss 1992;85:21-28

22. Walter HJ, Hofman A, Roger D, Vaughan RD y Wynder EL. Modification of risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med 1988;318:1093-1100.

23. Heis et al. Plasma high-density lipoprotein cholesterol and socioeconomic status. Circulation 1980;62:IV-108-IV-115.

24. Havel RJ y Rapaport E. Management of primary hyperlipidemia. N Engl J Med 1995;332:1491-1498.

25. Lee J, Lauer RM y Clarke W. Lipoproteins in the progeny of the young men with coronary artery disease: Children with increased risk. Pediatrics 1986;78:330-337

26. Wadowski SJ, Karp RJ, Murray BR y Senft C. Family history of coronary artery disease and cholesterol: screening children in a disadvantaged inner-city population. Pediatrics 1994;93:109-113.

27. Lauer RM y Clarke WR. Use of cholesterol measurements in childhood for the

prediction of adult hypercholesterolemia. The Muscatine Study. *JAMA* 1990;19:3034-3038.

28. Dalmau SJ, Vayá MA, Martínez SM, Blesa BL y Aznar LJ. Nuevos marcadores de riesgo aterogénico: perfil hemorreológico en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar. *Ann Esp Pediatr* 1996;45:393-397.

29. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998;101:518-525.

30. Parra CM, Fernández OM, Carreón VT, Rivera PM, Hernández TP y Sánchez RM. Factores de riesgo para la obesidad en la infancia. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994;51:141-149.

31. Tershakovec AM, Jawad AF, Stallings VA, Cortner JA, Zemel BS, Shanon BM. Age-related changes in cardiovascular disease risk factors of hypercholesterolemic children. *J Pediatr* 1998;132:414-420.

32. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Indications for cholesterol testing in children. *Pediatrics* 1989;83:141-142.

33. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estados Unidos Mexicanos. Resultados Definitivos. Síntesis de Resultados XI Censo General de Población y Vivienda. México, D.F. INEGI. 1990. pp 20 y 89.

34. Miller M.S.P. Bachuri & A. Cloeer. Normal variation of plasma concentration of lipoprotein. *Clin Chem* 1992;38:569-574.

35. Kronenberg FE. Lobentz & P Koning. Effect of sample storage on the measurement of lipoprotein, apolipoprotein B and A, total and high density cholesterol and triglycerides. *J Lip Res* 1992;35:1315-1328.

36. Rifai N, W Russel & J Menamora. Measurement of low density lipoprotein cholesterol

in serum: status report. Clin Chem 1992;38:150-162.

37. Freedman DS, Shear CL, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins in children over an 8-year period: the Bogalusa Heart Study. Prev Med 1985;14:203-216.

38. Hennekens CH, Jesse MJ, Klein BE, Gourley JE, Blumenthal S. Cholesterol among children of men with myocardial infarction. Pediatrics 1976;58:211-217

39. Dennison BA, Kikuchi DA, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Parenteral history of cardiovascular disease as an indication for screening for lipoprotein abnormalities in children. J Pediatr 1989;115:186-194.

40. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wittigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. N Engl J Med 1998;338:1650-6.

41. Lauer RM, Lee J y Clarke WR. Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol: The Muscatine Study. Pediatrics 1998;82:309-318.

42. Boulton J. Diagnóstico precoz de la hipercolesterolemia en la infancia. Anales Nestlé 1994;52:15-27.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA