

## Manejo integral de las dislipidemias en niños, niñas y adolescentes

### Integrated management of dyslipidemia in children and adolescents

#### INTRODUCCIÓN

La mayoría de los estudios poblacionales longitudinales han establecido una correlación positiva entre los niveles de colesterol total (CT) y LDL-C en sangre con la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares. Sin lugar a dudas, la intervención dirigida a la reducción de los niveles de LDL-C, disminuye el riesgo de enfermedad coronaria. Los estudios clínicos realizados en adultos, han demostrado que niveles bajos de HDL-C también se han asociado con incremento de la mortalidad <sup>(1,2)</sup>.

#### Etiopatogenia

Las alteraciones ateroscleróticas tienen su origen en la niñez, por lo tanto es necesario identificar los marcadores de riesgo en etapas tempranas. Los ensayos longitudinales, han establecido que los niveles de colesterol presentan una canalización a lo largo del tiempo, lo que significa que los niños, niñas y adolescentes que presentan niveles ascendentes de LDL-C, muestran una mayor susceptibilidad a permanecer con cifras altas en la edad adulta <sup>(3)</sup>.

Existe suficiente evidencia anatomoclínica que los altos niveles de colesterol en niños y adolescentes se asocian a la presencia de lesiones ateroscleróticas en coronarias y otras arterias; además el proceso aterosclerótico precede las manifestaciones clínicas por años y hasta por décadas. Es necesario minimizar los factores de riesgo en la población joven, mediante la instauración de hábitos de vida saludables que disminuyen el riesgo de aparición de otras enfermedades crónicas no transmisibles en el adulto como la obesidad, hipertensión arterial, diabetes tipo 2, osteoporosis y cáncer, entre otras <sup>(4,5)</sup>.

#### Estrategias de manejo

Diversos documentos como el II Consenso Nacional para el Manejo del Paciente con Dislipidemia <sup>(6)</sup>, la Academia Americana de Pediatría (AAP) <sup>(7)</sup>, la *American Heart Association* (AHA) <sup>(8)</sup> y recientes Consensos para la Reducción del Riesgo Cardiovascular en la población pediátrica <sup>(9)</sup> establecen dos estrategias a seguir:

- a) Recomendaciones generales para la población con el fin de mantener los niveles bajos de colesterol en todos los niños, niñas y adolescentes.
- b) Intervención individual en el paciente con alto riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Las modificaciones del estilo de vida han sido uno de los recursos más importantes en la prevención y tratamiento de las enfermedades cardio y cerebrovasculares, así como otras no transmisibles. La dieta es el tratamiento de elección inicial en la edad pediátrica independiente de la causa de la dislipidemia <sup>(10)</sup>.

En la población general se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de lípidos en los niños o adolescentes después de los 3 años y repetir cada 5 años si los valores son normales o si no presenta ningún factor de riesgo para enfermedad cardiometabólica <sup>(10)</sup>.

#### Recomendaciones generales

Estas recomendaciones se ajustan a la población infantil en general, a partir de los 2 años de vida. Son medidas de prevención primaria y se basan

en cambios en el estilo de vida y parámetros nutricionales que ayudan a mantener bajos los niveles de lípidos y minimizan el riesgo a desarrollar enfermedades cardiovasculares <sup>(5-10)</sup>.

Dentro de las recomendaciones nutricionales, es primordial enfatizar la implementación de un plan de alimentación bajo en grasas saturadas y colesterol, las cuales han demostrado que no afectan el crecimiento y desarrollo en las poblaciones estudiadas <sup>(11)</sup>.

Plan de alimentación normocalórica, con una distribución adecuada de nutrientes, ajustado a su edad, sexo y actividad física. Si es posible, adaptarlo al ritmo individual de crecimiento y maduración ósea, sobre todo durante la pubertad <sup>(12-14)</sup>.

- El total de grasas no debe superar el 30 % ni ser menor del 20 % de las calorías totales ingeridas. Evitar el consumo de alimentos ricos en grasas, como frituras, untados, rebosados y empanizados.
- El total de grasas saturadas debe ser inferior al 10 % del total de calorías ingeridas, ingeridas de las cuales las grasas trans no deben ser mayor del 1 % al 3 % y garantizar un aporte mayor del 10 % de ácidos grasos poliinsaturados.
- Ingerir menos de 300 mg de colesterol al día.
- Consumo de 5 o más intercambios de frutas y vegetales al día.
- Consumir entre 6 y 11 raciones de carbohidratos, preferiblemente cereales integrales y otros granos al día, ricos en minerales y fibra.
- Verificar un aporte adecuado de fibra (gramos de fibra/día = Edad + 5 g).
- Los niños mayores de dos años pueden ingerir productos lácteos descremados o parcialmente descremados para garantizar el aporte de calcio y para garantizar una mineralización ósea adecuada, sin exceder los requerimientos por grupo etario.
- En los menores de 2 años se recomienda: lactancia materna hasta los 2 años, exclusiva hasta los 6 meses e iniciar la alimentación complementaria a partir de esta edad. Evitar el consumo de leche entera de vaca.

### Actividad física

La actividad física regular tiene efectos favorables sobre la mayoría de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, lipídicos y no lipídicos independientemente de la intensidad del ejercicio realizado <sup>(15,16)</sup>. Se ha demostrado una mejoría significativa del perfil lipídico; incremento del HDL-C y una reducción importante de los triglicéridos en las personas activas; disminución de LDL-C y apolipoproteína B, con poco efecto en el colesterol total. Asimismo, se ha observado una reducción de la proporción de las partículas pequeñas y densas, principales responsables del daño arterial <sup>(15,17)</sup>. En el estudio Muscatine se reportó un incremento en HDL-C en 11 % y disminución del LDL-C en 5 % con el ejercicio aeróbico <sup>(18)</sup>. Además de los efectos fisiológicos conocidos del ejercicio, como la mejoría de la perfusión y oxigenación tisular, aumento de la masa muscular, entre otros, el ejercicio incrementa la sensibilidad a la insulina y la función endotelial, lo cual mejora el control glicémico de los niños y reduce los valores de la presión arterial <sup>(19)</sup>.

El ejercicio mínimo debe ser de 30 minutos en promedio al día, actividad física moderada. El ejercicio meta debe ser de más de 1 hora al día y reducir la actividad física sedentaria a menos de 2 horas/día. El tiempo del ejercicio varía de acuerdo con la edad del niño y del índice de masa corporal (IMC). Los obesos se inician con actividad física moderada de 15 minutos diarios. El ejercicio en el preescolar será de diversión fundamentalmente. El ejercicio físico recomendado es principalmente aeróbico, como caminar, trotar, correr, nadar, montar bicicleta convencional o estática, o usar equipos que ejercitan miembros inferiores y superiores simultáneamente (ejercicio elíptico) <sup>(20)</sup>.

### Tabaquismo

Existen múltiples evidencias del efecto deletéreo del cigarrillo en la salud del ser humano y de sus repercusiones cardiovasculares, por lo que en los pacientes con dislipidemia se hace primordial la corrección de este pésimo hábito. Por otro lado, en el fumador pasivo, incluso por breves períodos, se disminuye abruptamente la velocidad de reserva

del flujo coronario, lo que puede ser causado por disfunción endotelial en la circulación coronaria <sup>(21)</sup>. El humo del cigarrillo demostró disminuir las concentraciones de HDL-C en fumadores activos y pasivos <sup>(22)</sup>. Es de vital importancia hacer del conocimiento del niño con dislipidemia y de sus familiares, la importancia de evitar el uso del cigarrillo en el hogar.

**Recomendaciones individuales en pacientes de alto riesgo**

Vigilar los niveles de lípidos en los niños pertenecientes a familias con alto riesgo cardiovascular o que presenten algún factor de riesgo individual.

Existen algunos factores de riesgo familiares a identificar como <sup>(5-10,23)</sup>:

- Enfermedad cardiovascular prematura en parentela de primer grado menores de 55 años (padres, hermanos, abuelos, tíos y tías).
- Historia familiar de hipercolesterolemia, familiares con niveles de colesterol total > 240 mg/dL.
- Historia familiar cardiovascular desconocida.

Por otro lado, es imprescindible investigar la presencia de factores de riesgo presentes en el niño, de carácter individual que contribuyen a la aparición temprana de enfermedad cardiovascular, como:

- Hipertensión arterial.
- Hábito de fumar.
- Inactividad física o sedentarismo.
- HDL menor de 35 mg/dL.
- Obesidad (a partir de los 2 años, IMC ≥ del percentil 90) <sup>(24)</sup>.
- Ingesta excesiva de alcohol, en adolescentes.
- Uso de medicamentos asociados con hiperlipidemias como ácido retinoico, anticonceptivos orales, anticonvulsivantes, antineoplásicos, entre otros.
- Enfermedades crónicas previamente diagnosticadas como: diabetes, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, entre otras.

Tabla 8.1

Clasificación de cifras de lípidos en niños y adolescentes de 2 a 19 años, según las recomendaciones de AHA <sup>(7)</sup>, AAP <sup>(8)</sup> y NHLBI <sup>(9)</sup> (mg/dL)

Categoría	Aceptable	Intermedio	Inaceptable
CT	<170	170-199	≥200
No-HDL-C	<120	120-144	≥145
LDL-C	<110	110-129	≥130
HDL-C	>45	35-45	<35
Triglicéridos			
0-9 años	<75	75-99	≥100
10-19 años	<90	90-129	≥130
ApoB	<90	90-109	≥110
ApoA1	>120	110-120	<110

Los valores puntuales de colesterol total 170 mg/dL y 200 mg/dL descritos para la población americana se aproximan a los percentiles 75 y 90 para la población venezolana. En Venezuela en la actualidad no se dispone de valores para otras fracciones lipídicas <sup>(25)</sup>. Los niveles de CT y LDL pueden descender entre 10 % al 20 % de su valor real durante la pubertad, motivado por los cambios secundarios a la maduración y el crecimiento. Por esto se recomienda universalmente realizar una pesquisa para dislipidemia a los 10 años (entre 9 - 11 años) con el fin de obtener resultados más confiables que nos permitan establecer un pronóstico real y evitar los falsos negativos en edades puberales <sup>(26)</sup>.

Si el paciente presenta cifras de LDL-C ≥ 250 mg/dL, referirlo a un especialista en lípidos. Todos los niños con niveles de LDL-C ≥ 130 mg /dL requieren iniciar un plan de alimentación instaurado por un especialista en nutrición, siguiendo las recomendaciones indicadas para la población general <sup>(5-10)</sup>. La educación dietética es la clave del éxito en este grupo etario y puede colaborar en la difusión del cambio de hábito de vida saludable en el resto del grupo familiar. Este patrón dietario hay que mantenerlo por un período no menor de 3

meses; si al cabo de ese lapso los valores persisten por encima de 130 mg/dL, se inicia un control más estricto, reduciendo el aporte de grasas saturadas a 7 % del total de calorías ingeridas y el colesterol dietario a menos de 200 mg/día, esta dieta requiere una vigilancia del aporte calórico, vitamínico y de minerales <sup>(25)</sup>.

Si al cabo de 6 meses el LDL-C persiste  $\geq 130$  mg/dL, sobre todo si está asociado con triglicéridos elevados se debe referir a un especialista para iniciar tratamiento hipolipemiente. Si LDL-C alto se asocia con colesterol no-HDL-C  $\geq 145$  mg/dL, después de haber cumplido tratamiento adecuado se debe considerar tratar los triglicéridos con medicamentos <sup>(8-10)</sup>.

Las indicaciones para medir lípidos en niños, de acuerdo con las guías NCEP modificadas, se presentan en la Figura 8.1

El riesgo para enfermedad cardiovascular se clasifica en tres grupos según manifestaciones clínicas, disfunción cardiovascular o la presencia de alteraciones anatomopatológicas (9,27):

- Grupo 1. Riesgo alto. Evidencia de manifestaciones clínicas y/o alteraciones anatomopatológicas de enfermedad coronaria antes de los 30 años. Este grupo representa manifestaciones equivalentes a enfermedad coronaria. En él se sitúan los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, diabetes tipo 1 y tipo 2, enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal; pacientes en período posterior a trasplante cardíaco, enfermedad de Kawasaki complicada con aneurisma coronario. Este grupo requiere ser controlado estrictamente por especialistas, evitar la asociación con otros factores para enfermedad cardiovascular, manteniendo niveles de LDL-C  $< 100$  mg/dL.

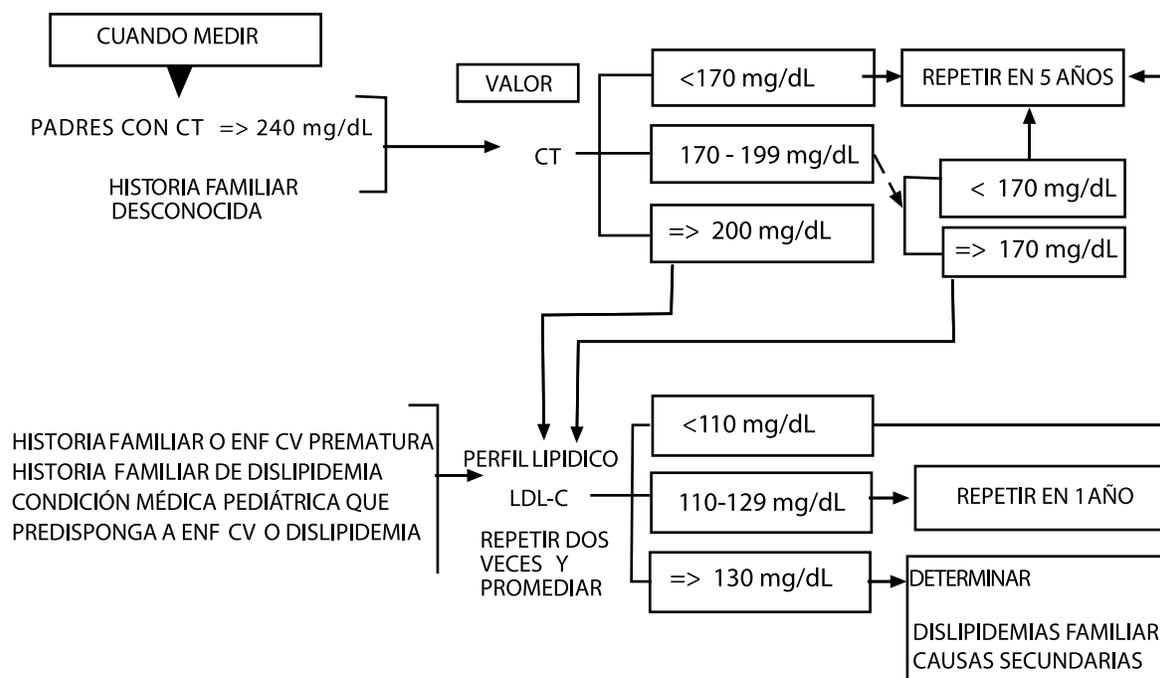


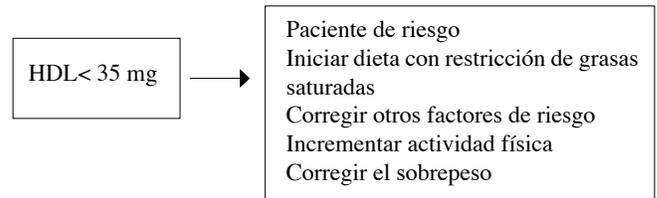
Figura 8.1 Indicaciones para medir lípidos en niños, de acuerdo con las guías NCEP modificadas.

- Grupo 2. Riesgo moderado. Evidencia fisiopatológica de disfunción arterial identificada como un proceso de aterosclerosis antes de los 30 años. Requieren vigilancia estrecha y control de los niveles lipídicos fijando una meta < 130 mg/dL de LDL-C. Estos niños y adolescentes ameritan ser supervisados por especialistas en el área. En este grupo se sitúan: hipercolesterolemia familiar heterocigota, enfermedad crónica inflamatoria (paciente postoperatorio de trasplante, lupus eritematoso sistémico, síndrome nefrótico), enfermedad de Kawasaki con aneurisma coronario en regresión, niños HIV positivos, especialmente los que reciben tratamiento con antirretrovirales tipo inhibidores de las proteasas.
- Grupo 3. En riesgo. Presencia de factores de riesgo cardiovascular con evidencia epidemiológica de enfermedad coronaria asociada o no a disfunción cardiovascular después de los 30 años; este grupo requiere las mismas recomendaciones y metas indicadas para la población general. En este grupo se sitúan: enfermedad arterial congénita, enfermedad de Kawasaki sin evidencia de alteración coronaria, y sobrevivientes de enfermedad cancerígena. Vigilar que el valor de LDL-colesterol no supere los 160 mg/dL.

La evaluación de las ApoB y ApoA1 se considera de extremo interés durante la etapa pediátrica, más aún durante la adolescencia, ya que el cociente ApoB/ApoA1 o viceversa posee un alto valor predictivo del grosor de la íntima media carotídea en el adulto. También estos valores son importantes para descartar dislipidemias familiares.

Estudios longitudinales como el Framingham<sup>(28)</sup> han demostrado que las cifras bajas de HDL-C representan un alto riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular en el adulto. En niños y adolescentes, se considera para este consenso, un valor bajo de HDL < 35 mg/dL; consensos recientes establecen el nivel mínimo de HDL en 40 mg/dL<sup>(9)</sup>, pero todavía no existe un acuerdo concreto para esta cifra. Se debe detectar la asociación a otros factores de riesgo a corregir tales como sedentarismo, obesidad, hábito de fumar o hipertrigliceridemia. No está aprobado el tratamiento farmacológico en

estos casos<sup>(8,9)</sup>.



El significado de los niveles elevados de triglicéridos (TG) en la niñez y su asociación a enfermedad cardiovascular en la adultez no está claramente establecido. Sin embargo, valores de triglicéridos > 200 mg/dL se relacionan con obesidad y responden bien a la corrección del sobrepeso y sedentarismo. Se recomiendan modificaciones de la dieta con disminución del consumo de grasa y azúcares simples e incremento del consumo de ácidos grasos omega 3 en pescados y alimentos enriquecidos<sup>(9,29)</sup>.

Valores de triglicéridos por encima de 500 mg/dL sugieren la presencia de una alteración metabólica u hormonal que requiere la evaluación de un especialista. Es importante descartar siempre otras enfermedades secundarias como diabetes, hiperinsulinismo, pancreatitis y otros tipos de dislipidemias como la tipo IV (segunda causa de dislipidemia en niños)<sup>(28)</sup>. Si al cabo de 6 meses no se ha logrado la disminución del peso corporal o se mantienen los niveles de TG ≥ 200-499 mg/dL el paciente debe ser evaluado por el especialista, sobre todo si el colesterol no-HDL ≥ 145 mg/dL<sup>(9,29)</sup>.

El síndrome metabólico en niños confiere un incremento significativo para enfermedad cardiovascular, comportándose como un proceso de aterosclerosis acelerada y dislipidemia asociada; algunos estudios han confirmado una fuerte asociación entre la obesidad infantil con el desarrollo de resistencia a la insulina y un incremento del riesgo cardiovascular<sup>(24,29)</sup>.

El valor normal de triglicéridos<sup>(9)</sup>, se establece según la edad del paciente pediátrico estudiado:

0-9 años, entre 75 – 100 mg

≥10 años, entre 90 – 130 mg

Los valores de colesterol no-HDL-C actualmente se consideran una herramienta importante ya que reflejan el colesterol aterogénico contenido en las lipoproteínas que contienen ApoB. El colesterol no-HDL se ha correlacionado de manera importante con la presencia de aterosclerosis coronaria, sobre todo en adolescentes <sup>(9)</sup>.

En el estudio Bogalusa los niveles de colesterol no-HDL-C, LDL-C, TC/HDL-C, ApoB, y ApoB/apoA-1 son predictores significativos de la aterosclerosis subclínica en la niñez <sup>(9)</sup>.

### Tratamiento farmacológico

La evidencia como base para la intervención terapéutica en niños con dislipidemia es muy limitada y controversial, las recomendaciones se basan mayormente en consensos de expertos en el tema o en estudios de corto y mediano plazo aleatorios, que se han conducido para el uso de las estatinas <sup>(6,30)</sup>.

En general, todos los estudios en niños, niñas y adolescentes, sugieren el uso de medicamentos en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota o en los varones púberes mayores de 10 años y en las adolescentes postmenárgicas, cuyos niveles de LDL-C persisten elevados tras la falla de las recomendaciones dietéticas previas. Estos pacientes deben presentar un valor de LDL-C > 190 mg /dL o LDL-C > 160 mg /dL asociado con una fuerte historia familiar de enfermedad cardiovascular o a la presencia de dos o más factores de riesgo individual (HDL bajo, tabaquismo, obesidad, hipertensión o diabetes) y sin evidencia de contraindicación para la terapia médica, como enfermedad hepática o miopatías <sup>(31)</sup>.

Actualmente están definidos los siguientes factores de riesgo <sup>(9)</sup>:

#### Factores de riesgo alto

- Obesidad IMC > p97 mórbida, IMC superior 35
- Tabaquismo activo
- Hipertensión arterial en tratamiento
- Enfermedades de alto riesgo (descritas anteriormente)

#### Factores de riesgo moderado

- Hipertensión arterial que no requiera tratamiento.
- Obesidad IMC  $\geq$  p95 < p97
- HDL-C < 40 mg/dl / 35 mg/dl  $\leftarrow$
- Enfermedades de riesgo moderado (descritas anteriormente)

Los niños que requieren tratamiento farmacológico han de ser manejados por especialistas experimentados en esta área. Ellos demandan controles a largo plazo y el monitoreo estrecho, haciendo énfasis en las interacciones entre los factores de riesgo descritos. Existen varias alternativas farmacológicas en el tratamiento; el medicamento debe ser seleccionado de acuerdo con el tipo de dislipidemia, edad del paciente y los posibles efectos secundarios <sup>(32)</sup>.

Desde el año 1992, la FDA aprobó la utilización de diferentes tipos de medicamentos hipolipemiantes para estos niños. Las estatinas siguen como primera opción en aquellos niños que las requieran; se prefiere la utilización a la mínima dosis, con vigilancia de los pacientes y del progreso de su maduración ósea y sexual <sup>(33)</sup>. Vigilar la presencia de calambres musculares y monitoreo periódico de creatin fosfoquinasa y transaminasas hepáticas; muy estrechamente en pacientes que realizan actividad física intensa, deportes de contacto o levantamiento de pesas.

Estudios con diferentes estatinas demuestran excelente reducción de LDL-C con pocos efectos en un período de hasta 24 meses sin afectación del crecimiento y maduración cuando se compara con el placebo <sup>(34-40)</sup>.

Se recomienda suspender la medicación si los niveles de transaminasas son tres veces mayores que el límite superior normal o si el paciente presenta dolores musculares persistentes. El uso de las estatinas en adolescentes femeninas sexualmente activas, debe considerarse con cuidado por los riesgos explícitos y por no estar aprobado su uso en el embarazo <sup>(8-10)</sup>.

Las resinas (secuestrantes de ácidos biliares) fueron recomendadas como de primera elección,

pero su efectividad es muy baja por lo cual se debe considerar su uso <sup>(8,9)</sup>. Las resinas biliares se combinan con ácidos biliares del intestino, lo que disminuye la circulación enterohepática, y ayudan a la excreción del pool del colesterol. Estos agentes son usados en niños por su baja absorción <sup>(31)</sup>.

La ezemitiba, un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol, aprobado en mayores de 10 años, representa una alternativa en los pacientes de difícil manejo en virtud de las características de seguridad de este fármaco (escasa absorción y poco riesgo de efectos adversos) <sup>(41)</sup>, sin embargo, no se ha comprobado su eficacia en niños.

Los derivados del ácido fíbrico o fibratos, disminuyen los triglicéridos e incrementan el HDL-C. Solo se justifica su uso en niños y adolescentes con niveles tan altos de triglicéridos, que presenten alto riesgo de pancreatitis secundaria <sup>(9,29)</sup>.

### Recomendaciones finales

Como se ha mencionado anteriormente, el proceso aterosclerótico comienza en la niñez. La disminución de los factores de riesgo en el paciente o su intensidad está asociada con la reversión de las anormalidades vasculares en niños, por ello es fundamental la identificación y tratamiento del paciente de alto riesgo. En nuestro país existen pocos datos epidemiológicos para determinar la magnitud del problema.

Un punto importante es el estudio de los padres en el niño con dislipidemia. Las estrategias dirigidas a la reducción de los factores de riesgo, deben incluir a todo el grupo familiar, en lo referente a la adquisición de hábitos de vida saludables.

Es fundamental exaltar a la comunidad en general y a la escolar en especial a la educación preventiva que abarque las recomendaciones para disminuir la presencia de factores de riesgo en nuestra población joven.

### REFERENCIAS

1. Berenson G, Srinivasan S, Bao W, Newman W, Tracy R, Wattigney W. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children

and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998;338:1650-1656.

2. Lauer RM, Clarke W. Use of cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia: The Muscatine Study. *JAMA.* 1990;264:3034-3038.
3. Kwiterovich P. Clinical and laboratory assessment of cardiovascular risk in children: Guidelines for screening, evaluation, and treatment. *J Clin Lipidol.* 2008;2:248-266.
4. Strong J, Malcom G, McMahan CA, Tracy R, Newman W, Herderick E, et al. for The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research Group (PDAY): Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA.* 1999;281:727-735.
5. McGill H, McMahan A. Preventing Heart Disease in the 21st Century: Implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Study. *Circulation.* 2008;117:1216-1227.
6. Machado L, Mejías A, Figueroa O, Rojas C. Prevención Cardiovascular en Poblaciones Especiales Niños y Adolescentes. Mujeres. En: Isea JE, Ponte CI, Arocha JI, editores. II Consenso Nacional para el Manejo del Paciente con Dislipidemia. ILIB Venezuela. Caracas 2005.p.69-75.
7. Daniels S, Frank R. Greer and the Committee on Nutrition Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics.* 2008;122:198-208.
8. NCEP Expert Panel of Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 1992;89:495-501.
9. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. 2012. Integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: The report of the expert panel. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 202 pp., summ. (73 pp.). NIH Publication No. 12-7486.
10. Machado L, Mejías A. Dislipidemia en el Niño, Niña y Adolescente. En: Machado L, Espinoza I, Santiago R, editores. Nutrición Pediátrica. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Editorial Panamericana. Caracas 2009.p.274-300.
11. The DISC Collaborative Research Group. Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. The Dietary Intervention Study in Children (DISC). The Writing Group for the Disc Collaborative Research Group. *JAMA.* 1995;273:1429-1435.
12. Soto I, Boninni J, Martínez E, Millán A, Suárez E, Vargas

- F. Nutrición del Lactante. *Arch Venez Puer Pediat.* 2001;64:S13-S17.
13. Correa C, Castillo C, Leisse P, Ciccone F, Narváez R. Alimentación del Escolar. *Arch Venez Puer Pediat.* 2001; 64: S23-S27.
  14. Macías-Tomei C, Dam de Chacón B, Barbella Z, Suárez O, Pagés M, Villarroel M, et al. Recomendaciones de Energía y Nutrientes en Adolescentes. *Arch Venez Puer Ped.* 2001; 64: S28- S34.
  15. Tolfrey K, Jones A, Campbell I. Lipid-Lipoproteins in Children: An Exercise Dose-Response Study. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:418-427.
  16. Kraus W, Houmard J, Duscha B, Knetzger K, Wharton M, McCartney J, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002; 347: 1483-1492.
  17. Daniels S. Exercise and Lipids abnormalities. *Pediatr Cardiol.* 1999;20:71-77.
  18. Janz K, Dawson J, Mahoney L. Increases in physical fitness during childhood improves cardiovascular health during adolescent: The Muscatine Study. *J Sports Med.* 2002;42:83-88.
  19. Kelly A, Wetzsteon R, Kaiser D, Steiberger J, Bank A, Denguel D. Inflammation, insulin and endotelial function in overweight children and adolescents: The role of exercise. *J Pediatr.* 2004.145;731-736.
  20. Williams C, Hayman L, Daniels S, Robinson T, Steinberger J, Paridon S, et al. Cardiovascular Health in Childhood. A Statement for Health Professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation.* 2002;106:143-160.
  21. Slade J. Adolescent Nicotine Use and Dependence. *Adolesc Med* 1993; 4: 305-320.
  22. Neufeld E, Mietus-Snyder M, Beiser A, Baker A, Newburger J, Shenker I, et al. Passive Cigarette Smoking and Reduced HDL Cholesterol Levels in Children with High-Risk Lipid Profiles. *Circulation.* 1997;96:1403-1407.
  23. Gidding S, Denninson B, Birch L, Daniels S, Gilman M, Lichtenstein A, et al. Dietary Recommendations for children and Adolescents: A Guide for Practitioners. *Pediatrics.* 2006;117: 544-559.
  24. Macías-Tomei C, Maulino N. Obesidad y Síndrome Metabólico. En: L. Machado, I. Espinoza, R. Santiago (eds.). *Nutrición Pediátrica.* Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Editorial Panamericana. Caracas 2009, pp. 241-272
  25. Méndez Castellano H, Bosch V. Bioquímica: colesterol y triglicéridos. Percentiles según intervalos de edad y sexo. En: H. Méndez Castellano, editor. *Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la República de Venezuela: Proyecto Venezuela.* Tomo III. Escuela Técnica Popular Don Bosco. Caracas 1996, pp.1270-1273.
  26. Aronson L, Morrison J, Daniels S, McCarthy W, Sprecher D. Sensitivity and Specificity of Pediatric Lipid Determinations for Adult Lipid Status: Findings From the Princeton Lipid Research Clinics Prevalence Program Follow-up Study *Pediatrics.* 2006;118,165-172.
  27. Kavey R, Allada C, Daniels S, Hayman L, Mc Crindle B, Newburger J, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High Risk Pediatrics Patients. *Circulation.* 2006;114:2710-2738.
  28. Kannel W, Castelli W, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1979;90:85-91.
  29. Manlhiot C, Larsson P, Gurofsky R, Smith R, Fillingham C, Clarizia N, et al. Spectrum and management of hypertriglyceridemia among children in clinical practice. *Pediatrics.* 2009;123;458-465.
  30. McMahan C, Gidding S, Malcom G, Tracy R, Strong P, McGill H. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research group. PDAY Risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. *Pediatrics.* 2006;118:1447-1455.
  31. Brian W, McCrindle B, Urbina E, Dennison B, Jacobson M, Steinberger J, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents. *Circulation.* 2007;115:1948-1967.
  32. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association Guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation.* 2003;107:1562-1566.
  33. Merino de Méndez G. Manejo de las dislipidemias en niños y adolescentes. *Arch Venez Puer Pediat.* 2007;70:130-135.
  34. Wiegman A, Hunten B, Groot E, Rodenburg J Bakker H, Buller H, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:331-337.
  35. De Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Scott R, et al. Simvastatin in Children Study Group: Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo controlled trial with simvastatin. *Circulation.* 2002;106:2231-2237.
  36. Knipscheer H, Boelen C, Kastelein J, Van Diermen D, Groenemeijer B, Van Den Ende A, et al Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hipercolesterolemia. *Pediatr Res.* 1996;39:867-871.

37. Firth J, Marais A, Byrnes P, Fusco R, Bonnici F. Fluvastatin in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Cardiol Young*. 2000;10 (Supp 12):35.
38. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, Liacouras CA. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;281:137-144.
39. Hedman M, Neuvonen PJ, Neuvonen M, Antikainen M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin in children with familial hypercholesterolemia. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74:178-185.
40. Avis H, Hutten B, Gagné C, Langslet G, McCrindle B, Wiegman A, et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin Therapy for Children with Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1121-1126.
41. Bruckert E, Giral P, Tellier P. Perspectives in Cholesterol-Lowering Therapy. The role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation*. 2003;107:124-128.