

Hipercolesterolemia en los padres e historia clínica familiar como predictores de hipercolesterolemia en los hijos

Parental hypercholesterolemia and family medical history as predictors of hypercholesterolemia in their children

Dr. Jorge A. Robledo^a, Lic. Leonardo J. Siccardi^a, Mg. Liliana M. Gallindo^b y Dr. Shrikant I. Bangdiwala^c

Colaboradores: Dra. Jimena Colombero y Lic. Daniela Giorgi

RESUMEN

Introducción. La hipercolesterolemia en los padres sería mejor predictor de hipercolesterolemia en niños que la historia clínica familiar.

Objetivos. Comparar las fuerzas de asociación y los valores de predicción de la hipercolesterolemia en padres y la historia clínica familiar positiva con la hipercolesterolemia en hijos.

Material y métodos. Estudio analítico, transversal. Se dosó colesterol en niños ≥ 6 y < 12 años y sus padres biológicos. Se realizó una encuesta a los padres.

Se evaluó la asociación mediante el cálculo de *odds ratio*. Se determinó su valor de predicción. Se estudió la relación entre la hipercolesterolemia en padres y en hijos usando la regresión multinivel.

Resultados. Se evaluaron 332 niños, 304 madres y 206 padres. El análisis entre uno/ambos progenitores con colesterol ≥ 240 mg/dl y niños ≥ 200 mg/dl mostró OR= 6,40; IC95 % = 2,85-14,48; $p < 0,0001$; sensibilidad= 69%; especificidad= 74 %; valor predictivo positivo (VPP)= 34 %; valor predictivo negativo (VPN)= 93 %; razones de verosimilitud positiva (RVP)= 2,69; negativa (RVN)= 0,42. La historia clínica familiar vs. niños con colesterol ≥ 200 mg/dl arrojó OR= 1,86; IC95 % = 0,84-4,11; $p = 0,1272$; sensibilidad= 69 %; especificidad= 46 %; VPP= 19 %; VPN= 89 %; RVP= 1,27; RVN= 0,68. Los hijos tuvieron 2,9 y 2,5 más mg/dl de colesterol por cada 10 mg/dl de aumento en colesterol en madres y padres, respectivamente.

Conclusiones: La hipercolesterolemia en padres se asoció significativamente con la hipercolesterolemia en hijos y mostró mayor poder de predicción que la historia clínica familiar positiva.

Palabras clave: hipercolesterolemia, niño, pesquisa, historia médica familiar.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.41>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.41>

- Programa Interinstitucional de Prevención y Educación en Salud (PIPES), Jovita, Córdoba, Argentina.
- Universidad Nacional de Tucumán, Tucumán, Argentina.
- McMaster University, Hamilton, Canadá.

Correspondencia:
Dr. Jorge A. Robledo:
pipes.jovita@gmail.com

Financiamiento:
Hospital Municipal de Jovita, Municipalidad de Jovita, Wiener Lab., Metrolab S.A., Droguería Nor, Droguería Cofarsur, Contimedios S. A., Establecimientos educativos de nivel primario de la localidad de Jovita, Química Marcos Juárez y agricultores locales.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 15-2-2018
Aceptado: 30-7-2018

INTRODUCCIÓN

El hallazgo de aterosclerosis en autopsias de jóvenes soldados en la Guerra de Corea, en 1953,^{1,2} y su confirmación por otros estudios,³⁻⁵ generó un cambio de paradigma y se aceptó que esta enfermedad comenzaba en la niñez.

En 1983, el *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial* proporcionó una fuerte evidencia de que la hipercolesterolemia era un importante factor de riesgo cardiovascular,^{6,7} y se aconsejó su detección temprana.⁸ En nuestro país, la prevalencia de hipercolesterolemia en niños es del 6 % al 15 % y del 15 % al 35% de colesterol ligeramente elevada.⁹⁻¹¹

Los consensos de la *American Academy of Pediatrics* (AAP) de 1998 y 2011^{12,8} y de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) de 2005¹³ recomiendan como estrategia de tamizaje selectivo la determinación de colesterol en los niños con historia clínica familiar (HCF) positiva o desconocida de patologías cardiovasculares prematuras en los padres y en los abuelos o de hipercolesterolemia en los padres. El consenso de la SAP sobre el manejo de dislipemias en pediatría aconseja el tamizaje universal en niños de 6 a 11 años, pero su aplicabilidad es dificultosa por la masividad y los costos.¹⁴

En nuestro anterior trabajo,¹⁵ se encontró una relación no muy fuerte entre la HCF positiva y la hipercolesterolemia y las pruebas diagnósticas con valores aceptables,

Cómo citar: Robledo JA, Siccardi LJ, Gallindo LM, Bangdiwala SI. Hipercolesterolemia en los padres e historia clínica familiar como predictores de hipercolesterolemia en los hijos. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):41-47.

pero con valor predictivo positivo (VPP) muy bajo, debido a la gran cantidad de resultados falsos positivos. También se encontró una fuerte relación de la hipercolesterolemia entre los padres y los hijos, cuando ambos progenitores eran hipercolesterolémicos, aunque el tamaño muestral fue escaso.

El objetivo de este trabajo es comparar las fuerzas de asociación y los valores de predicción de la hipercolesterolemia en los padres y la HCF positiva con la hipercolesterolemia en los hijos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio analítico, de corte transversal. El trabajo de campo se realizó de febrero a junio de 2015. Se registraron el nombre y el apellido, el documento nacional de identidad (DNI), la fecha de nacimiento y el sexo de los padres y los hijos, y se preservó su anonimato.

Población de niños

Niños concurrentes a las dos únicas escuelas de nivel primario de la localidad de Jovita, Córdoba, Argentina, ambas de gestión pública.

Criterios de inclusión: ser alumnos de 1° a 6° grado del nivel primario. Edad comprendida entre 6,0 y 11,9 años al 30 de junio de 2015. Consentimiento informado del padre, madre o tutor.

Criterios de exclusión: padecer o haber padecido, en los 20 días previos a la toma de la muestra sanguínea para las determinaciones bioquímicas, enfermedades infecciosas.¹⁶ Presencia de enfermedades crónicas que produjeran o pudieran producir alteraciones marcadas del metabolismo de los lípidos.¹⁷

Población de padres

Criterios de inclusión: ser madre y/o padre biológica/o. Haber firmado el consentimiento informado.

Criterios de exclusión: padecer o haber

padecido, en los 20 días previos a la toma de la muestra sanguínea para las determinaciones bioquímicas, enfermedades infecciosas.¹⁶

VARIABLES

Colesterolemia

Se utilizó sangre obtenida por venopunción con ayuno previo mayor de 10 horas. El dosaje de colesterol total se efectuó con Colestat enzimático AA líquida, de Wiener Lab. El suero se separó dentro de la primera hora posterior a la extracción y las determinaciones fueron realizadas en el mismo día, utilizando un autoanalizador clínico Wiener CM250.

La técnica de la determinación de colesterolemia se sometió al control de trazabilidad a través del Laboratorio de Referencia y Estandarización en Bioquímica Clínica (LARESBC) de la Fundación Bioquímica Argentina, y se obtuvo el correspondiente certificado de la *Cholesterol Reference Method Laboratory Network (Centers for Disease Control and Prevention –CDC–, Atlanta, Estados Unidos)*.

Los valores de referencia utilizados para los niños fueron los propuestos por la AAP¹² y la SAP,¹⁴ y los de adultos, por el Adult Treatment Panel III (ATP III)¹⁸ (Tabla 1). La condición se categorizó como A, B y C en el resto del documento.

Variable de predicción n° 1: hipercolesterolemia en uno o en ambos padres. Se operó como variable dicotómica. Hipercolesterolemia en el padre/madre positiva: uno o ambos padres presentaban colesterolemia ≥ 240 mg/dl. Negativa: < 240 mg/dl.

Variable de resultado: hipercolesterolemia en el niño. Se operó como variable dicotómica. Positiva: niño con colesterolemia ≥ 200 mg/dl. Negativa: < 200 mg/dl.

Historia clínica familiar

Se obtuvo mediante una encuesta diseñada

TABLA 1. Valores de referencia para colesterolemia en los niños y los adultos

Categoría	Condición	Niños (AAP-SAP)	Adultos (ATP III)
A	Elevada	≥ 200 mg/dl	≥ 240 mg/dl
B	Lig. elevada	170-199 mg/dl	200-239 mg/dl
C	Deseable	< 170 mg/dl	< 200 mg/dl

según las recomendaciones del panel de expertos de la AAP.⁸ Se consideró positiva cuando se detectó, en los padres o en los abuelos, la ocurrencia temprana, antes de los 55 años en los hombres y antes de los 65 en las mujeres, de enfermedades vasculares del corazón, del cerebro y de los miembros inferiores o de colesterolemia en los padres ≥ 240 mg/dl.

Variable de predicción n° 2: HCF positiva. Se operó como variable dicotómica, positiva y no positiva.

Consideraciones éticas

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética, de los directores de los centros educativos y del Ministerio de Educación de la Provincia de Córdoba. Toda la comunicación fue realizada a través de las escuelas. Los informes de los resultados fueron entregados a los padres en sobres cerrados. Se resguardó la confidencialidad de los participantes del estudio.

Consideraciones estadísticas

Los datos recogidos fueron almacenados informáticamente en formato de tablas Access.

Se examinó la asociación de la hipercolesterolemia en los padres con la hipercolesterolemia en los hijos. Se utilizaron las tablas de contingencia de datos pareados (hijo con su/s respectivo/s padre y/o madre); se cuantificó la fuerza de la asociación con *odds ratio* (OR) y se examinó su significancia estadística con la prueba

de chi cuadrado de McNemar, con un nivel de significancia del 0,05.

Los criterios para la clasificación de los padres y los hijos para este análisis, según la categoría de colesterolemia, se muestran en la *Tabla 2*.

Se examinó la asociación de la HCF positiva con la hipercolesterolemia en los hijos de la misma forma que para el ítem anterior.

Se efectuaron las pruebas diagnósticas de sensibilidad, especificidad, VPP y valores predictivos negativos (VPN) y razón de verosimilitud positiva y negativa (RVP y RVN) para evaluar el potencial de predicción de la hipercolesterolemia en los padres y la HCF positiva para con la hipercolesterolemia en los hijos. Se calculó el porcentaje de población por evaluar (PPE), valor resultante de dividir entre el número de individuos indicados para evaluar por la variable de predicción y el total de evaluados.

Se determinó la prevalencia de colesterolemia de cada una de las categorías en los niños y los adultos, y los indicadores de estadística descriptiva de colesterolemia y edad.

Se efectuó un análisis de regresión multinivel considerando el núcleo familiar como conglomerado, con un intercepto aleatorio por familia para tomar en cuenta la correlación en la variable de respuesta entre los miembros de una misma familia.

Se calculó un tamaño de 328 participantes para detectar una diferencia entre ambos grupos de, al menos, 15 %. La proporción de sujetos en

Tabla 2. Criterios para la clasificación de los padres y los niños de acuerdo con la categoría de su colesterolemia

Categoría de los padres		Condición	Categoría del niño	Condición	Clasificación
Madre/padre 1	Madre/padre 2				
Si la categoría de madre/padre 1 y 2 es:		Se considera como	Y el niño es categoría	Se considera como	Y se clasifica como
A	A-B-C-D	Positivo	A	Positivo	Positivo verdadero
B-C	B-C	Negativo	A	Positivo	Falso positivo
B-C	B-C	Negativo	B-C	Negativo	Negativo verdadero
A	A-B-C-D	Positivo	B-C	Negativo	Falso negativo
D	A-B-C	Indefinida	A	Positivo	Descartado
A	A-B-C	Indefinida	B-C	Negativo	Descartado
D	D	Indefinida	A	Positivo	Descartado
D	D	Indefinida	B-C	Negativo	Descartado

Nota: Las categorías A, B, y C se corresponden con los valores de referencia de colesterol en la población pediátrica y adulta expresados en la *Tabla 1*. La categoría D significa Desconocido e indica que el individuo no fue evaluado porque no concurrió a la extracción de la muestra sanguínea.

el grupo expuesto (niños hipercolesterolémicos) fue del 45 % y, en el grupo no expuesto, del 30 %, con una potencia del 80 % y un error alfa del 5 % (EpiInfo 7.0).

RESULTADOS

De una población total de 444 alumnos, consintieron 342. Fueron excluidos 10 niños y sus padres porque no cumplían los criterios de inclusión, por lo que quedaron 332 (el 75 % del universo), 169 (51 %) niñas y 163 (49 %) varones. Concurrieron para ser evaluados 304 madres y 206 padres.

La prevalencia de los niveles de colesterolemia hallada se expresa en la *Tabla 3*.

La colesterolemia (en mg/dl) en las niñas mostró una media y desviación estándar (DE) de 164 ± 28 , un mínimo de 110, un máximo de 247 y, en los niños, una media y DE de 163 ± 28 , un mínimo de 103 y un máximo de 239.

La colesterolemia en las madres mostró una media y DE de 183 ± 40 , un mínimo de 99, un máximo de 337 y, en los padres, una media y DE de 207 ± 44 , un mínimo de 118, un máximo de 342.

La edad promedio de las madres fue de $36,2 \pm 6,4$ años y, en los padres, de $41,0 \pm 7,2$ años.

La *Tabla 4* muestra los resultados de la asociación de la hipercolesterolemia entre los padres y los hijos y las pruebas diagnósticas.

La *Tabla 5* muestra los resultados obtenidos al relacionar la hipercolesterolemia en los niños con la HCF positiva y las pruebas diagnósticas.

El análisis de regresión multinivel indicó que hubo efectos importantes y estadísticamente significativos de los valores del colesterol de la madre y del colesterol del padre sobre el valor del colesterol de los niños. Por cada 10 mg/dl de aumento en los valores promedio del colesterol de la madre, hubo un aumento de 2,9 mg/dl en los valores promedio de colesterol del niño, y, por cada 10 mg/dl de aumento en los valores promedio de colesterol del padre, hubo un aumento de 2,5 mg/dl en los valores promedio de colesterol del niño.

DISCUSIÓN

Hay numerosos estudios sobre hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota, cuyas frecuencias poblacionales son de 1/1 000 000 y de 1/250 a 1/500, respectivamente.¹⁹ También la hipercolesterolemia familiar combinada,

TABLA 3. Distribución de los niveles de colesterol en los hijos, las madres y los padres

	Niños (n = 332)	Madres (n = 304)	Padres (n = 206)
Condición	n- %	n- %	n- %
Elevado	37-11,1	20-6,6	45-21,8
Lig. elevado	88-26,5	82-27,0	74-35,9
Deseable	207-62,3	202-66,4	87-42,2

TABLA 4. Correlación de colesterolemia entre hijos con colesterol de ≥ 200 mg/dl y uno o ambos padres hipercolesterolémicos ≥ 240 mg/dl y pruebas diagnósticas

Variable	Clasificación	Colesterol en los hijos (n = 200)			OR	IC 95 %	p
		≥ 200	< 200	Total			
		n	n	n			
Colesterol de los padres	Uno o ambos ≥ 240	22	43	65	6,40	(2,85-14,48)	< 0,0001
	Ninguno ≥ 240	10	125	135			
Total		32	168	200			
		Pruebas diagnósticas					
PPE		Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	RVP	RVN
33 %		69 %	74 %	34 %	93 %	2,69	0,42

PPE: porcentaje de población por evaluar; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RVP: razón de verosimilitud positiva; RVN: razón de verosimilitud negativa; IC: intervalo de confianza.

con una prevalencia de 1-2 %, es de interés diagnóstico.²⁰ En este trabajo, y en los anteriores, nuestro objetivo de búsqueda es toda clase de hipercolesterolemia, incluida la poligénica, cuya prevalencia mundial en la población pediátrica oscila entre 4% y 20% para valores ≥ 200 mg/dl.

La correlación hallada de la hipercolesterolemia en los padres con la de sus hijos es fuerte, pues arroja un OR de 6,40 y $p < 0,0001$, y, además, una alta sensibilidad y especificidad y buenos valores en las demás pruebas diagnósticas, con excepción del VPP.

En cuanto a la HCF con la hipercolesterolemia en los niños, en este caso, da un OR= 1,86, pero sin asociación estadística, y las pruebas diagnósticas, con valores más débiles que la hipercolesterolemia en los padres.

Las dos variables de predicción muestran la misma sensibilidad (69 %), ya que detectan 22 de los 32 niños hipercolesterolémicos. Pero, a pesar de la coincidencia numérica, solo 13 niños coinciden en ser pesquisados por ambos criterios.

La media de colesterolemia en niños es ligeramente menor que la hallada en 2009 (164 vs. 168).

Los resultados del análisis de regresión multinivel concuerdan con los de las tablas de contingencia en cuanto a la correlación de la colesterolemia entre los padres y los hijos.

Dos circunstancias podrían alterar la capacidad de predicción de la hipercolesterolemia en los padres: el hecho de que no se indaga en estos la existencia de patologías u otros factores que podrían causar hipercolesterolemias

secundarias y la relativa juventud de los padres (media de 36,2 años en las madres y de 41,0 en los padres), considerando que la media de colesterolemia se incrementa con la edad.

Una fortaleza de este trabajo -y de nuestros tres estudios epidemiológicos anteriores realizados en 1997, 2003 y 2009-^{9,15} es el elevado tamaño muestral (75 %). También es muy alto el porcentaje de las madres que consintieron. El de los padres es menor, pero aceptablemente bueno.

En un estudio tipo cascada para la búsqueda de hipercolesterolemia familiar realizado en el Reino Unido,²⁰ fueron testeados el 97% de los niños, mientras que el 5% de los adultos se rehusaron y el 59% no respondió. Esto parece indicar que la preocupación de los padres es mayor hacia sus hijos que para sí mismos.

Hay pocos trabajos de este tipo. El *Family Study*, de 1980, encontró una correlación positiva y fuertemente significativa de colesterolemia entre los padres y los hijos biológicos, que estaba relacionada con factores genéticos.²¹

Se podría suponer que una estrategia de detección basada en este concepto se podría extrapolar a todo el núcleo familiar consanguíneo y combinar, de esa manera, el tamizaje selectivo con un test en cascada.

Un método para detectar una enfermedad o un factor que conduce a ella, considerado como estándar de oro, es aquel que tenga una alta sensibilidad y especificidad. Un tercer indicador sería tener un costo moderado o bajo, para que pudiera ser implementado en países con bajo presupuesto en salud, para optimizar el gasto.

Tabla 5. Correlación de colesterolemia en los niños con valores de colesterol ≥ 200 mg/dl y su historia clínica familiar positiva y pruebas diagnósticas

Variable	Clasificación	Colesterol en los hijos (n = 200)			OR	IC 95 %	p
		≥ 200	< 200	Total			
		n	n	n			
Historia clínica familiar	Positiva	22	91	113	1,86	(0,84-4,11)	0,1272
	Desconocida-negativa	10	77	87			
Total		32	168	200			

PPE	Pruebas diagnósticas					
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	RVP	RVN
	57 %	69 %	46 %	19 %	89 %	1,27

PPE: porcentaje de población por evaluar; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RVP: razón de verosimilitud positiva; RVN: razón de verosimilitud negativa; IC: intervalo de confianza.

Entre los métodos propuestos para pesquisar la hipercolesterolemia en los niños, se pueden citar los siguientes:

- **El test en cascada:** detecta individuos con hipercolesterolemia familiar. Un metaanálisis de Morris y col. considera que es una estrategia buena pero inadecuada para identificar nuevos casos índices, con baja sensibilidad y alto costo.²²
- **El tamizaje universal:** tiene alta sensibilidad y especificidad, pero es costoso y de muy dificultosa aplicación. El consenso de la SAP propone hacerlo para todos los niños al ingresar en la escuela primaria. Wald y cols.²³⁻²⁵ hicieron un estudio experimental a pequeña escala y otro a gran escala en el que evaluaron a 10000 niños por hipercolesterolemia familiar y concluyeron que era factible y efectivo realizar el tamizaje al año y medio de vida, junto con la rutina de inmunización del niño, y evaluar, posteriormente, a los padres de aquellos que dieran mutación positiva o niveles de colesterol elevados. Para los países en desarrollo, es demasiado caro. Una especie de tamizaje universal se implementa en algunos países, como Eslovenia, donde a todos los niños con HCF positiva se dosa su colesterolemia a los 5 años y, si resultan valores elevados, se realiza un perfil lipídico y se estudia luego a la familia. Aquí también se enfocan en la hipercolesterolemia familiar, pero manifiestan que la HCF no es fiable para la identificación de los casos.²⁶
- **El tamizaje selectivo:** es el más aceptado hasta el momento. Es el sugerido por la AAP y la SAP sobre la base de la HCF, pero tiene una baja especificidad y elevado costo.

El estudio de 2009¹⁵ mostró una correlación estadísticamente significativa entre la hipercolesterolemia y la HCF (OR 2,20, IC 95 %: 1,18-4,13 y $p=0,014$) con pruebas diagnósticas aceptables (sensibilidad= 65 %, especificidad= 37 %, VPP= 17 %, VPN= 89 %, RVP= 1,16 y RVN= 0,71). Para poder pesquisar ese 65 % (33 de 51) de niños hipercolesterolémicos, sería necesario evaluar al 49 % de la población (189 de 382), lo que, en este trabajo, definimos como PPE. Si el cálculo se hace sumando a los niños con HCF positiva y a los que tienen HCF desconocida, como sugieren los consensos actuales, la correlación desaparece y la mayoría de las pruebas diagnósticas adquieren valores más débiles.

De allí que, tanto en esa oportunidad como en este estudio, se consideró como criterio de pesquisa

para ser evaluado solamente la HCF positiva.

El PPE usando la HCF sería del 57 %. O sea, si, en esta población estudiada, se utilizara la HCF como criterio de tamizaje selectivo, tendría que haberse evaluado al 57 % de ella (113 de 200), mientras que, utilizando la hipercolesterolemia en los padres, precisaría evaluarse solo un 33% (65 de 200). Esto indicaría, además de las pruebas diagnósticas, una superior eficacia de la hipercolesterolemia en los padres como predictor y se traduciría en un menor costo de detección.

Sobre la base de los resultados hallados, se está desarrollando una idea-proyecto denominada "Pesquisa de hipercolesterolemia infantojuvenil en la oficina de farmacia", dado que allí concurren los hipercolesterolémicos diagnosticados a proveerse de medicación y es el sitio de la salud más frecuentado por los pacientes en general.²⁷

Un ensayo virtual de esta idea-proyecto logró buenos resultados. Permitió detectar, aproximadamente, a un 30 % de pacientes adultos y pediátricos hipercolesterolémicos y a otro 30% de pacientes adultos y pediátricos con colesterolemia ligeramente elevada.²⁸

La Farmacia y el equipo de salud relacionado con la temática podrían actuar mancomunada y sistematizadamente para confeccionar registros de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota, demanda esta de orden nacional y mundial.

CONCLUSIÓN

La hipercolesterolemia en los padres se asoció de manera positiva y fuertemente significativa con la hipercolesterolemia en los hijos y fue un buen predictor. La HCF positiva no se asoció a la hipercolesterolemia en los hijos y tuvo menor poder de predicción que la hipercolesterolemia en los padres.■

Agradecimientos

Al personal directivo, docente y no docente de los centros educativos donde se desarrolló el trabajo.

A las empresas e instituciones que colaboraron con recursos materiales y económicos.

A los más de treinta voluntarios -médicos, docentes, bioquímicos, enfermeras, administrativos y otros específicamente capacitados- que colaboraron ad honórem en el trabajo de campo.

Al Dr. Fernando Torres por sus apropiados consejos.

Al pueblo de Jovita.

REFERENCIAS

- Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea; preliminary report. *J Am Med Assoc.* 1953;152(12):1090-3.
- Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Landmark article, July 18, 1953: Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. Preliminary report. By William F. Enos, Robert H. Holmes and James Beyer. *JAMA.* 1986;256(20):2859-62.
- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis: A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995;92(5):1355-74.
- Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and Extent of Atherosclerosis in Adolescents and Young Adults. *JAMA.* 1999;281(8):727-35.
- McGill HC Jr, Geer JC, Strong J. Natural history of human atherosclerotic lesions. In Sandler M, Bourne G (eds.). *Atherosclerosis and its origin.* New York: Academic Press; 1963:39-65.
- The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA.* 1984;251(3):351-64.
- The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA.* 1984;251(3):365-73.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute.. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128(Suppl 5):S213-56.
- Lubetkin A, Robledo J, Siccardi L, Rodríguez MI. Prevalencia de hipercolesterolemia en la población estudiantil de una localidad de la provincia de Córdoba. *Arch Argent Pediatr.* 2005;103(4):298-304.
- Pedrozo W, Bonneau G, Castillo Rascón M, et al. Valores de referencia y prevalencia de las alteraciones del perfil lipídico en adolescentes. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(2):107-15.
- Rosillo I, Pituelli N, Corbera M, et al. Perfil lipídico en niños y adolescentes de una población escolar. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(4):293-7.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998;101(1 Pt 1):141-7.
- Grupo de Hipercolesterolemia, Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. Hipercolesterolemia. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(4):358-66.
- Comité de Nutrición, Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre manejo de las dislipidemias en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(2):177-86.
- Robledo JA, Siccardi LJ. Relación entre factores genéticos y medioambientales y la hipercolesterolemia en niños. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(5):419-25.
- Bentz M, Magnette J. Hypocholestérolémie au cours de la phase aiguë de la réaction inflammatoire d'origine infectieuse. À propos de 120 cas. *Rev Med Interne* 1998;19(3):168-72.
- Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, et al. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2007;120(1):e189-214.
- National Cholesterol Education Program. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Full Report. Bethesda: NIH Publication; 2001;01-3670:1-284.
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35(32):2146-57.
- Mata P, Alonso R, Ruíz-García A, et al. Hiperlipidemia familiar combinada: documento de consenso. *Aten Prim (Barc)* 2014;46(8):440-6.
- Morrison JA, Laskarzewski PM, Khoury P, et al. Intrafamilial associations of cholesterol and triglyceride among related and unrelated household members. *Clin Genet* 1980;18(5):321-8.
- Morris JK, Wald DS, Wald NJ. The evaluation of cascade testing for familial hypercholesterolemia. *Am J Med Genet A* 2012;158A(1):78-84.
- Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ* 2007;335(7620):599.
- Wald DS, Kasturiratne A, Godoy A, et al. Child-parent screening for familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2011;159(5):865-7.
- Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, et al. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med* 2016;375(17):1628-37.
- Klančar G, Grošelj U, Kovač J, et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(11):1250-7.
- Robledo J. Poster Presentation: Proposal for development of a new professional pharmaceutical service in the community: Screening of hypercholesterolemia in children and youth at the pharmacy office, with subsequent intervention. In 77th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Science. 2017 Set 10-14; Seoul, Korea.
- Robledo JA, Real JP, Gimenez-Kairuz A, Vargas A. Poster presentation: Screening of hypercholesterolemia in children at the pharmacy office, with subsequent intervention. Virtual test to evaluate efficacy of proposal. In 77th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Science. 2017 Set 10-14; Seoul, Korea.