

Perfil lipídico: evolución, tendencia y seguimiento desde la infancia a la edad adulta. Estudio Pecna

Lipidic profile: evolution, tendency and tracking from infancy to adulthood. Pecna Study

F. Repáraz¹, R. Elcarte², J. Iñigo¹, L. Barriuso², I. Villa³

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares comienzan en la edad infantil, aunque las manifestaciones clínicas se presentan en la edad adulta. Desde el año 1987 se realiza en Navarra un estudio (PECNA) para analizar la epidemiología de los factores de riesgo cardiovascular de la población infanto-juvenil. En este trabajo se presenta la evolución del perfil lipídico desde los 4 a los 23 años, la tendencia desde 1987 a 1993, la evolución de la prevalencia de hipercolesterolemia (colesterol sérico > 200 mg/dl) y el *tracking* desde la infancia a la edad adulta. Entre los resultados destacan las diferencias entre el perfil lipídico en ambos sexos, así como se observa un descenso en los niveles medios de colesterol sérico total y en la prevalencia de hipercolesterolemia. En relación con el *tracking*, se concluye que entre un 50% y 55% de individuos que pertenecen al quintil extremo de la distribución de las variables lipídicas persisten en dicho nivel seis años más tarde.

Palabras clave: Colesterol. Infancia. Seguimiento. Tendencia. Prevalencia

ABSTRACT

Cardiovascular diseases start during infancy, although the clinical manifestations show themselves during adulthood. Since the year 1987 a (PECNA) study has been underway in Navarra to analyse the epidemiology of the cardiovascular risk factors of the infant-juvenile population. This paper presents the evolution of the lipidic profile from 4 to 23 years of age, the tendency from 1987 to 1993, the evolution of the prevalence of hypercholesterolaemia (seric cholesterol > 200 mg/dl) and the tracking from infancy to adult age. Outstanding amongst the results are the differences between the lipidic profile in both sexes, as well as the observed fall in the average levels of total seric cholesterol and in the prevalence of hypercholesterolaemia. With regard to the tracking, it is concluded that between 50% and 55% of individuals belonging to the extreme quintile of the distribution of the lipidic variables persist at this level six years later.

Key words: Cholesterol. Infancy. Follow up. Tendency. Prevalence.

ANALES Sis San Navarra 1998; 21 (2): 155-165.

1. Medicina Preventiva. Hospital Virgen del Camino
2. Pediatría. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.
3. Pediatría. Hospital Gregorio Marañón

El presente trabajo ha sido subvencionado por el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra, por el FIS (nº expte. 94/0862) y por la fundación R. Areces.

Aceptado para su publicación el 15 de abril de 1998.

Correspondencia

Federico Repáraz Abaitua
Servicio de Medicina Preventiva
Hospital Virgen del Camino
Pamplona
Tfno. 948 429986
Fax 948 429924

INTRODUCCIÓN

El 40,7% de las defunciones ocurridas en España durante el año 1991 fueron debidas a enfermedades del aparato circulatorio¹. Desde el punto de vista de la Salud Pública, destaca por su frecuencia la patología cardiovascular derivada del proceso aterosclerótico, por lo que al hablar de enfermedad cardiovascular (ECV) nos referimos a esta patología, excluyendo el resto (cardiopatías congénita y reumática, miocardiopatías primarias, etc). Aunque las manifestaciones clínicas de las ECV tienen lugar en la edad adulta, el sustrato anatómo-patológico inicia su formación en las primeras fases de la vida².

La demostración de que la arteriosclerosis comienza en los niños se obtiene de la revisión de los estudios necrópsicos realizados en personas de estos grupos de edad que fallecieron por causa accidental, y en soldados fallecidos en acciones bélicas. En 300 autopsias de soldados muertos en Corea, con una edad media de 22 años, se comprobó que en el 77% de los casos existían signos de alguna lesión aterosclerótica, desde pequeños engrosamientos de la íntima a oclusiones de algún vaso coronario^{3,4}. Parecidos resultados se obtuvieron años más tarde⁵ en el estudio de 105 soldados muertos en Vietnam, donde se encontraron lesiones en un 45% de los casos.

En la década de los ochenta se realizaron en España diversos estudios de prevalencia de hiperlipemias en niños y adolescentes, cuyos resultados han sido presentados de manera agregada en el "Informe sobre el colesterol en niños y adolescentes españoles"⁶ sugiriendo que los niveles de colesterol podrían haber aumentado en los primeros años de dicha década estabilizándose después en niveles indeseablemente elevados. Estos resultados obtenidos en la población infanto-juvenil se han asociado a un aumento en el consumo de grasas saturadas y de colesterol tanto en Navarra⁷ como en el conjunto del país⁸.

A diferencia de los ya clásicos estudios longitudinales en adultos, como el de Framingham^{9,13} o el de los Siete Países¹⁴, en la infancia existen pocos trabajos que

confirman si los niños que presentan factores de riesgo cardiovascular en la infancia hayan padecido la enfermedad en edad adulta ECV¹⁵. Estos estudios, denominados como de seguimiento o *tracking*¹⁶, analizan la continuidad en el tiempo de una variable biológica concreta; habitualmente, en los estudios epidemiológicos desarrollados en la infancia, esta variable se mide por la permanencia de un parámetro en un determinado percentil a lo largo del tiempo.

En el año 1987, comienza en Navarra el estudio PECNA (Prevención de enfermedades cardiovasculares en Navarra). Mediante una metodología estandarizada se realizó un corte transversal para analizar la epidemiología de los factores de riesgo cardiovascular en la población infanto-juvenil de Navarra en el año 1987¹⁷. Más tarde, en 1993 se realizó el seguimiento de una subcohorte de la población estudiada seis años antes, así como un nuevo estudio transversal para comparar la evolución de la prevalencia de estos factores de riesgo. El objetivo de este trabajo es describir la evolución del perfil lipídico de la población infanto-juvenil de Navarra, analizar sus tendencias y conocer si los factores de riesgo cardiovascular que aparecen en la infancia, se seguirán manteniendo en la juventud y en el principio de la vida adulta.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo se realiza una comparación entre las prevalencias de factores de riesgo cardiovascular en población infantil y juvenil obtenidas en dos estudios transversales llevados a cabo en 1987 y 1993. Se consideró como población de base a los niños escolarizados tanto en colegios públicos como privados, con edades comprendidas entre los 4 y los 17 años. Se realizaron muestreos aleatorios estratificados y por conglomerados. El tamaño de la muestra y la metodología se efectuaron siguiendo las recomendaciones de la OMS¹⁸. El tamaño muestral en 1987 fue de 5.829 y en 1993 fue de 3.256. En segundo lugar en este trabajo se realiza el análisis del seguimiento (*tracking*) en una submuestra de los niños y jóvenes estudiados en 1987. Fueron elegidos tres grupos de

edad; los niños de ambos sexos que en 1987 tenían 4, 10 y 17 años. En total se seleccionaron 1.079 individuos para la realización de este seguimiento.

Protocolo de recogida, manipulación y análisis bioquímico de las muestras sanguíneas

La extracción se realizó tras un período de ayuno de 12-14 horas, sin modificación previa de la dieta según las recomendaciones¹⁹ de la Sociedad Española de Química Clínica (SEQC) y del Consenso para el control de la Colesterolemia en España²⁰.

Fase preanalítica: Esta fase consiste en todo el proceso previo a la realización del procedimiento analítico, y su control es importante en virtud de las múltiples fuentes de variación intraindividual e interindividual de los parámetros relacionados con el metabolismo lipídico. Se obtuvo una muestra de sangre venosa, realizándose su extracción en posición sentada para evitar los efectos de la redistribución del agua intravascular y evitando la venostasis²¹. No se realizaron más de dos intentos de toma de muestra en ningún niño. Si el niño rechazaba el análisis no se le obligaba. En los colegios se realizó una centrifugación, en el plazo de una hora tras la extracción, a 4000 r.p.m. durante 15 minutos (el tubo utilizado fue Tubo Venojet con gel Barrier Silicone coated). En 1987 se centrifugó a 5000 r.p.m. durante 5 minutos. A continuación se realizó el transporte en nevera portátil a 4 grados centígrados. En 1987 se congelaron las muestras a -20 grados durante 2-3 meses hasta su análisis, mientras que en 1993 se realizó en un plazo máximo de 48 horas. Según distintos autores^{18,21} el hecho de la congelación no modifica los resultados.

Fase analítica: En ambos cortes se utilizaron métodos enzimáticos que, frente a los químicos, son los que actualmente se recomiendan para la determinación del colesterol²², aunque procedentes de diferentes laboratorios: en 1987 se utilizaron los comercializados por Boehringer Mannheim automatizados en el analizador RA-1000 de Technicon mientras que en 1993 se utilizó el de la casa Roche a través de

un COBAS MIRA plus de la misma casa comercial. La determinación de los triglicéridos también se realizó mediante métodos enzimáticos. Para la determinación del HDL se utilizó un método precipitación, utilizando como agente precipitante el Polietilenglicol 6000 (1987) y ácido fosfotúngstico con cloruro de magnesio (1993). Para la medida del LDL se utilizó un método indirecto, calculándolo por la fórmula de Friedewald²³.

Se efectuaron controles de calidad internos y externos tanto en 1987 como en 1993.

Análisis estadístico: Se han utilizado test de comparación de medias y de proporciones, así como análisis de correlación y de persistencia en quintiles para la valoración del *tracking*. Se ha definido, para la edad infanto-juvenil, la hipercolesterolemia como colesterol mayor de 200 mg/dl²⁴.

RESULTADOS

La participación en los estudios de prevalencia fue superior al 90%. En el seguimiento se obtuvo respuesta del 63,3% de los individuos seleccionados.

En la figura 1 se representan los valores medios de colesterol sérico en varones y por año de edad, para 1987 y 1993. Se observa en 1993 una disminución en todas las edades, salvo en los 16 años, siendo la diferencia estadísticamente significativa para el global y para los 4, 5, 9, 12 y 13 años. El nivel de colesterol sérico medio en varones de edad entre 4 y 17 años fue de 177,3 mg/dl (IC: 176,2-178,4) en 1987 y de 174,0 mg/dl (IC: 172,5-175,5) en 1993. El dato de los 23 años corresponde al valor medio observado en el seguimiento de la cohorte de los 17 años desde 1987 a 1993.

En mujeres (Fig. 2) la colesterolemia media (edad entre 4 y 17 años) en 1987 fue de 178,8 mg/dl (IC: 178,6-181,0) y en 1993 fue de 174,9 mg/dl (IC: 173,5-176,3), diferencias estadísticamente significativas. Analizando cada edad, se observa que hay una disminución en todos los años, excepto los 9 años, siendo significativas las diferencias para el global y para los 4, 5, 7, 8, 11 y 17 años. De la misma manera que en

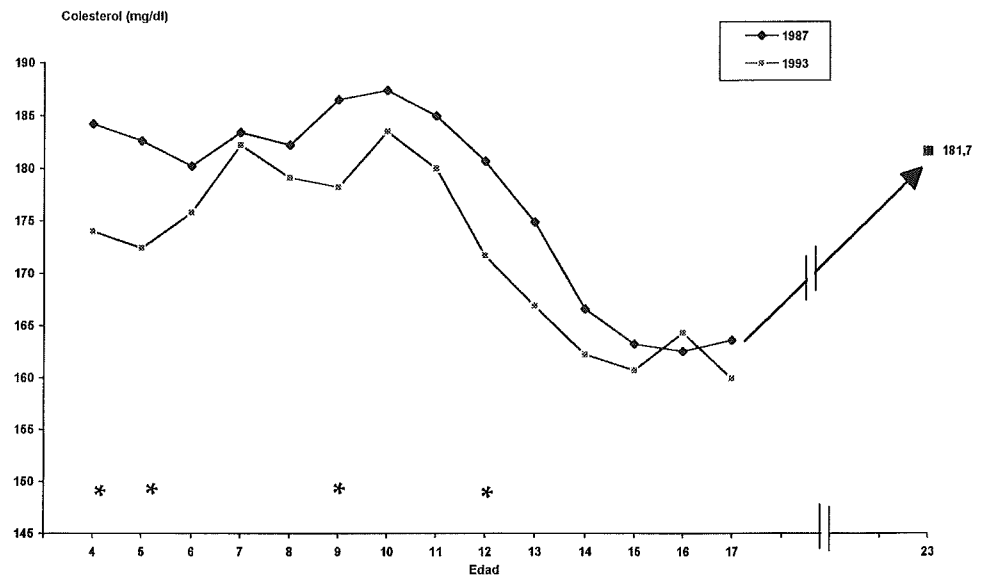


Figura 1. Factores de riesgo cardiovascular: seguimiento en una población infanto-juvenil. Comparación de los valores medios de colesterol sérico (mg/dl) entre varones. Pecna, 1987-1993. *: diferencias significativas, $p < 0,05$.

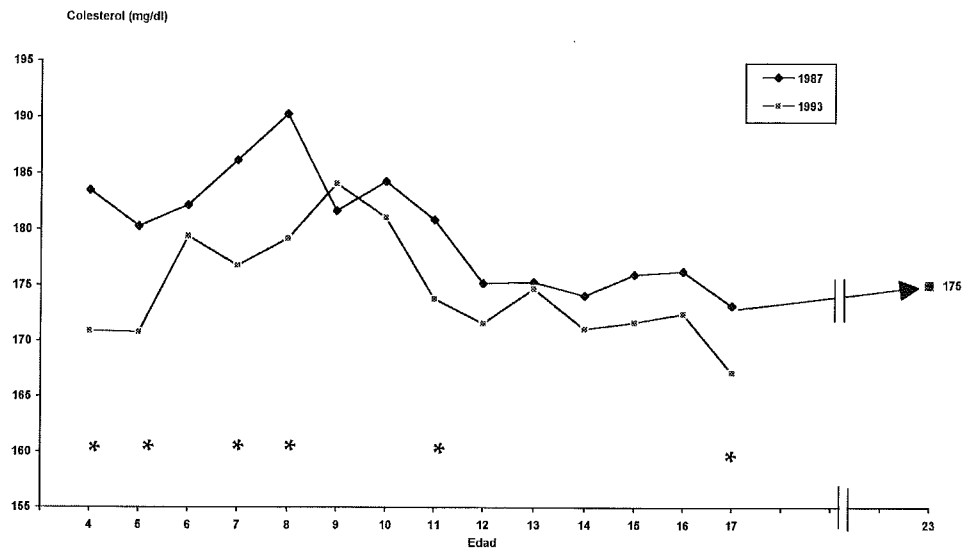


Figura 2. Factores de riesgo cardiovascular: seguimiento en una población infanto-juvenil. Comparación de los valores medios de colesterol sérico (mg/dl) entre mujeres. Pecna, 1987-1993. *: diferencias significativas, $p < 0,05$.

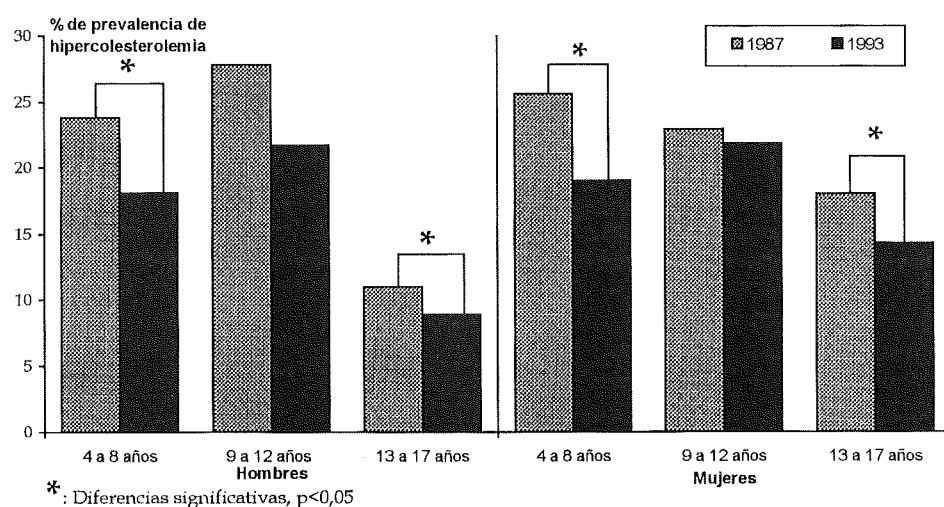


Figura 3. Factores de riesgo cardiovascular: seguimiento en una población infanto-juvenil. Comparación de prevalencia (en porcentaje) de hipercolesterolemia (colesterol total >200 mg/dl) por grupo de edad y sexo entre 1987 y 1993 en Navarra. Pecna, 1987-1993. *: Diferencias significativas, p<0,05.

varones, el valor a los 23 años es el resultado del estudio longitudinal.

Resultados de prevalencia. La figura 3 muestra la comparación entre la prevalencia de hipercolesterolemia, por grupos de edad y sexo, entre 1987 y 1993, observándose una disminución en todos los casos. El porcentaje de varones con colesterol superior a 200 mg/dl fue 20,4% en 1987 y 16,8 % en 1993 ($p < 0,05$). Entre mujeres este porcentaje fue de 21,9 en 1987 y de 17,8 en 1993 ($p < 0,05$).

Resultados de tracking. La tabla 1 expone los índices de correlación de Spearman obtenidos del seguimiento longitudinal de

la subcohorte formada por los individuos de ambos sexos y que en 1987 tenían 4, 10 y 17 años de edad. Por lo tanto esta tabla muestra la correlación entre la variable colesterol en 1987 y la misma variable medida en los mismos sujetos seis años más tarde. El grupo de 4 años representa el paso de los 4 a los 10 años, el de 10 años representa el paso de los 10 a los 16 años y el de 17, el paso desde los 17 a los 23 años.

Gráficamente, la asociación entre los valores al inicio y al final del estudio se representan mediante el diagrama de dispersión realizado sobre las nubes de pun-

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular: seguimiento en una población infanto-juvenil. Análisis del tracking. Índices de correlación de Spearman. Pecna, 1987-1993.

	Hombres			Mujeres		
	4 años n = 128	10 años n = 157	17 años n = 84	4 años n = 97	10 años n = 148	17 años n = 77
Colesterol	0,54	0,60	0,74	0,52	0,66	0,49
LDL	0,55	0,58	0,77	0,49	0,60	0,50
HDL	0,64	0,57	0,63	0,56	0,55	0,55
Triglicéridos	0,23	0,37	0,24	0,41	0,30	0,33

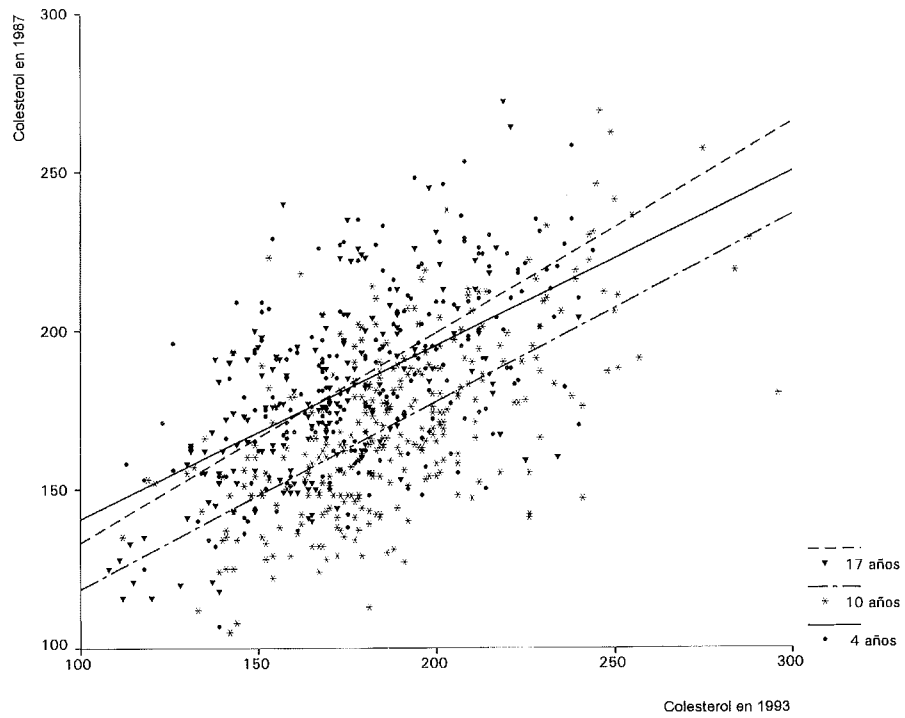


Figura 4. Factores de riesgo cardiovascular: seguimiento en una población infanto-juvenil. Análisis del *traking*. Asociación entre niveles de colesterol en 1987 y 1993 para cada edad. Pecna, 1987-1993.

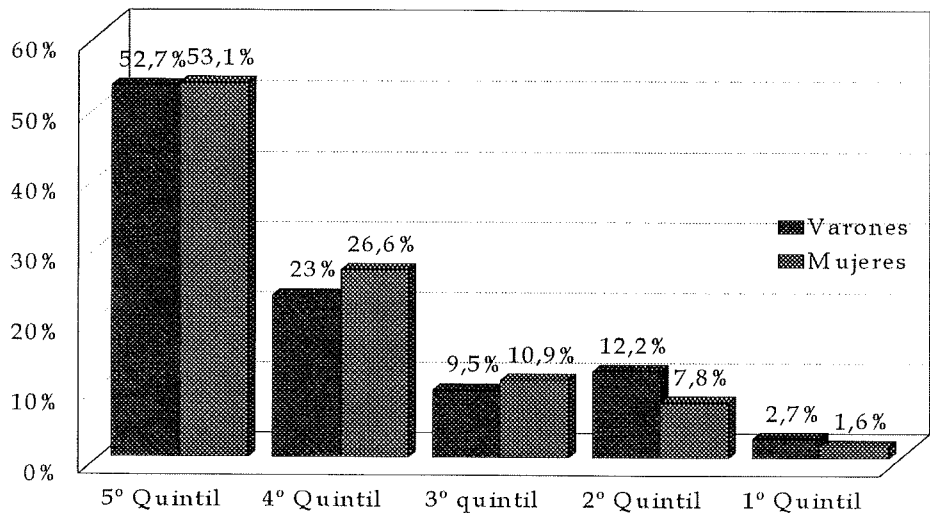


Figura 5. Factores de riesgo cardiovascular: seguimiento en una población infanto-juvenil. Análisis del *traking*. Tendencia del quintil superior de la distribución del colesterol en seis años de seguimiento. Pecna, 1987-1993.

tos que representan los valores de las distintas variables en 1987 y 1993 (Fig. 4). Sobre el eje de abscisas se representa el valor al inicio del estudio, en 1987 y sobre el eje de ordenadas el valor en 1993. Las líneas rectas representan la recta de regresión resultante de la relación entre las dos variables. En estas representaciones se ha estratificado la muestra en los tres grupos de edad (4, 10 y 17 años al inicio del estudio), por lo tanto cada recta representa a los individuos de ambos sexos para esa determinada edad. Cuanto más se aproxima la pendiente de la recta a la diagonal del diagrama, más perfecta es la relación entre las variables.

La persistencia en quintiles de riesgo expresa el porcentaje de individuos que, encontrándose en el quintil de riesgo de la distribución del colesterol en 1987, siguen en el mismo quintil seis años después (Fig. 5). En el eje de abscisas se representan los cinco quintiles en el año 1993, mientras que en el eje de ordenadas se representa el porcentaje de los individuos que, perteneciendo al quintil superior del colesterol en 1987, se sitúan en cada quintil del año 93. El análisis global de la muestra permite observar cómo más de un 50% de los individuos considerados "en riesgo" siguen permaneciendo en él a lo largo de los seis años de seguimiento.

DISCUSIÓN

En el momento del nacimiento los niveles séricos de colesterol total son inferiores a los del adulto, como se ha mostrado en diversos estudios²⁵⁻²⁷. Estos niveles ascienden durante el primer año de vida, ascenso que se produce más rápidamente entre los que se alimentan por lactancia materna que los que toman lactancia artificial²⁸, aunque al final del 2º año de vida sus niveles son similares^{29,30}. Desde los 4 años a los 10 años existen mínimas variaciones del colesterol total³¹⁻³³. Además, en estas edades son similares en ambos sexos los valores medios³⁴. Desde los 10 a los 17 años la evolución del perfil lipídico sufre importantes modificaciones. El colesterol disminuye en ambos sexos, de forma más brusca en hombres que en mujeres, de tal forma que a los 16-17 años

las mujeres presentan niveles significativamente superiores a los hombres, hecho comprobado por nuestros resultados³¹ y los de diversos autores^{34,35}. Sin embargo, desde los 17 a los 23 años los hombres sufren un ascenso brusco hasta alcanzar los niveles propios de la edad adulta, mientras que en las mujeres permanecen estabilizados desde los 16-17 años, tal como se comprueba en la figura 1. Por lo tanto, al inicio de la edad adulta, el perfil lipídico que otorga mayor riesgo a los varones está ya definido.

Entre 1987 y 1993 se observa, en ambos sexos y prácticamente en todas las edades, un descenso en los niveles medios de colesterol sérico total de la población infantil y juvenil de Navarra. Estos resultados se confirman al analizar la prevalencia de hipercolesterolemia por grupos de edad y sexo. Al considerar los factores que contribuyen a que los resultados de la medición de colesterol puedan ser incorrectos, hay que considerar tanto factores analíticos como pre-analíticos. Entre estos últimos hay que incluir la variación intraindividual, sexo y edad, variación estacional, ingesta dietética y alcohólica, ejercicio, medicación y las propias condiciones de recogida de la muestra, entre otras. En nuestro estudio se estandarizaron todas las fases del proceso preanalítico para evitar estos errores en la determinación de lípidos y lipoproteínas. Los controles de calidad utilizados, tanto en 1987 como en 1993, permitieron minimizar el error de la fase analítica, manteniendo una imprecisión y una inexactitud menores del 5%.

Esta disminución observada entre 1987 y 1993 es consistente con los hallazgos de otros estudios de población pediátrica³⁶ e incluso de población adulta española³⁷. Sin embargo, debe valorarse con cautela el resultado, ya que en Navarra no existía entre estos años (1987-1993) un programa de promoción de la salud infantil de base poblacional que haga suponer que ésta fuera la causa principal de la disminución de la frecuencia de dislipemias. Sí se achacaron estas diferencias, al menos en parte, a las mejoras que se han producido en los últimos años en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del metabolismo

lipídico en niños y adolescentes, así como a las recomendaciones que se realizaron tras el estudio de 1987.

En epidemiología, la palabra *tracking* se utiliza para describir el comportamiento longitudinal de una variable. Hasta el momento actual, no existe una definición sencilla de esta palabra, pero lo que sí parece claro es que se asocia a dos conceptos¹⁶: la relación/correlación entre la medida de una variable en dos momentos de la vida, y la capacidad de predecir valores futuros mediante mediciones previas. La comprobación del fenómeno del *tracking* es un aspecto de gran importancia a la hora de comprender la relación entre los factores de riesgo en la infancia y su presencia en la edad adulta. Las principales investigaciones realizadas con el objetivo de conocer si existe un *tracking* para los valores de lípidos en plasma y otros factores de riesgo cardiovascular se iniciaron en los Estados Unidos (Muscatine, Bogalusa, Lipid Research Clinics Program) en los años 70, como continuación de los primeros trabajos descriptivos realizados en la población infanto-juvenil norteamericana³⁸⁻⁴⁵. Posteriormente ha ido aumentando el número de este tipo de estudios de carácter longitudinal, iniciándose en países donde se contaba con análisis epidemiológicos de prevalencias de base poblacional, destacando en Europa el realizado en Finlandia⁴⁶⁻⁴⁷. En España, Sánchez Bayle y col.⁴⁸ han realizado un seguimiento durante 5 años de una muestra de 237 individuos.

Los resultados de los análisis de *tracking* obtenidos, muestran cómo los niveles de lípidos séricos y lipoproteínas son buenos predictores de los niveles de estas variables a lo largo del tiempo. En general, en la población infanto-juvenil, la variable que mejor *tracking* presenta es el LDL, como también lo confirman otros estudios similares al nuestro^{40,43-45}. Este efecto puede ser debido a que los niveles de LDL están muy influenciados por factores genéticos. Estos factores son causantes del déficit en el nivel de receptores del LDL y como es conocido, el déficit de receptores de LDL es causante de alteraciones lipídicas tales como la hipercolesterolemia familiar o la hipercolesterolemia poligénica. En el extremo opuesto se encuentran los trigli-

céridos, con los peores resultados de correlación, oscilando entre el 0,23 y el 0,41. Hay que destacar que en todos los casos los coeficientes demuestran una asociación estadísticamente significativa, así como que la metodología de los índices de correlación no permite establecer diferencias significativas entre unos coeficientes y otros.

La ventaja de utilizar una aproximación no paramétrica (test de Spearman) para calcular los coeficientes es que no hay que asumir ningún requisito sobre la normalidad de la variable medida. Además, con la utilización de la correlación de Spearman tratamos de disminuir el posible sesgo debido a la utilización de diferentes laboratorios en los dos años en que se realizó el estudio.

En la representación gráfica se expone, en el eje de abscisas, el valor al inicio del estudio en 1987 y en el eje de ordenadas el valor de la misma variable en 1993. La línea recta representa la recta de regresión resultante de la relación entre las dos mediciones de la variable. En relación con el colesterol, la mejor recta corresponde a los 17 años al inicio del estudio. El hecho de que se cruce con la recta correspondiente a los 14 años significa que existen diferencias significativas entre ambas edades. Por otro lado, la recta que representa el paso de los 10 a los 17 años está situada por debajo de las demás, lo que se relaciona con el descenso del colesterol en ambos sexos durante este cambio de edad.

La persistencia en quintiles de riesgo es un índice del porcentaje de individuos que permanecen en el mismo riesgo a lo largo del tiempo. Se trata de analizar el grupo de individuos que, al inicio del estudio se sitúan en el quintil superior de la distribución y comprobar a los seis años, que porcentaje de estos individuos permanece en el mismo quintil. Este índice está muy influenciado por el efecto de regresión a la media. Todos los estudios de *tracking* evalúan esta persistencia, aunque en algún caso se analiza de manera diferente. Por ejemplo, Mellies y col.⁴⁹ utilizan la distribución en cuartiles, lo mismo que utilizan Widhalm y col.⁵⁰ en un estudio realizado durante 4 años de seguimiento. En

nuestro caso, podemos observar como entre el 75 y 80% de los individuos en el quintil superior del colesterol al inicio del estudio se encuentran en el 4º y 5º quintil seis años más tarde, siendo el comportamiento muy similar en ambos sexos. También se puede concluir de la observación de los resultados obtenidos que casi un 50% de los individuos que clasificamos como "de riesgo" en 1987, han abandonado esta situación, aspecto que ha de ser tenido muy en cuenta a la hora de plantear posibles actuaciones sobre "supuestos individuos de riesgo".

Del presente trabajo se puede concluir que:

- El perfil lipídico desde la infancia a la edad adulta es dinámico; sigue un proceso de cambio con dos características básicas: a) las diferencias entre hombres y mujeres se inician en la pubertad y b) durante la adolescencia disminuye en varones el nivel medio de colesterol, pero al final de la misma, al principio de la juventud, asciende de nuevo hacia valores propios de la edad adulta.

- Entre 1987 y 1993 se observa un descenso en los niveles medios de colesterol sérico total de la población infantil y juvenil de Navarra y en la prevalencia de hipercolesterolemia, resultados que deben interpretarse con cautela.

- Los niveles de lípidos y lipoproteínas séricas, especialmente las LDL, son buenos predictores de los niveles de estas variables a lo largo del tiempo. Entre un 50 y un 55% de individuos que pertenecen al quintil extremo de la distribución de las variables lipídicas persisten en dicho nivel seis años más tarde.

- Las intervenciones para la prevención de las ECV deben iniciarse en la edad pediátrica, basándose de manera fundamental en intervenciones de base poblacional, y orientadas desde políticas de promoción de la salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. MARTÍNEZ DE ARAGÓN MV. Mortalidad en España en 1992. Boletín epidemiológico semanal 1995; 3: 33-38.
2. STRONG JP, MC GILL HC. The pediatric aspects of atherosclerosis. *J Atheroscler Res* 1969; 9: 251-165.
3. ENOS W, BEYER J, HOLMES R. Pathogenesis of coronary disease in american soldiers killed in Korea. *JAMA* 1955; 158: 912-913.
4. ENOS W, HOLMES R, BEYER J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. *JAMA* 1986; 256: 2859-2862.
5. MCNAMARA J, MOLOT M, STREMPLE J, CUTTING R. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971; 216: 1185-1189.
6. Plaza I y Grupo de Expertos de las Sociedades Españolas de Arteriosclerosis, Nutrición y Medicina Preventiva. Informe sobre el colesterol en niños y adolescentes españoles. *Rev Esp Cardiol* 1991; 44: 567-585.
7. MORENO-SUESKUN I. Hábitos alimentarios de la población navarra, 1989-90. Departamento de Salud. Serie de informes técnicos nº 6. Gobierno de Navarra. Pamplona 1993.
8. Comité Organizador del Acuerdo de Consenso. Acuerdo de consenso sobre el control de la colesterolemia en España. Consensus on control of cholesterolemia in Spain. *Hypertens Arterioscl* 1989; 2: 61-67.
9. KANNEL WB, DAWBER TR, KAGAN A, REVOTSIE N, STOKES J. Factors of risk in the development of coronary heart disease. Six-years follow-up experience: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1961; 55: 33-39.
10. SYTKOWSKI PA, D'AGOSTINO RB, BELANGER A, KANNEL WB. Sex and time trend in cardiovascular disease incidence and mortality: the Framingham heart study, 1950-1989. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 338-350.
11. LERNER DJ, KANNEL WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-390.
12. LEVY D, KANNEL WB. Cardiovascular risks: New insights from Framingham. *Am Heart J* 1988; 116: 266-272.
13. KANNEL WB. Contributions of the Framingham Study to the conquest of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1109-1112.
14. KEYS A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1974; 41(suppl 1):1-211.
15. Report of the U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. 1993: 17-18.

16. TWISK JW, KEMPER HC, MELLENBERGH GJ. Mathematical and analytical aspects of tracking. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 165-183.
17. ELCARTE LÓPEZ R. Factores de riesgo cardiovascular en la población Infanto-juvenil de Navarra. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra, 1990.
18. ROSE M. Métodos de encuesta sobre enfermedades cardiovasculares. OMS Monografía nº56. Ginebra, 1982.
19. Sociedad Española de Química Clínica. Protocolo para la obtención de especímenes en las determinaciones de lípidos y lipoproteínas. *Quim Clin* 1989; 8: 349-352.
20. Comité Organizador del Acuerdo de Consenso. Acuerdo de consenso sobre el control de la colesterolemia en España. Consensus on control of cholesterolemia in Spain. *Hipertens Arterioscl* 1989; 2: 61-67.
21. GÓMEZ GERIQUE JA. Analítica de los lípidos y lipoproteínas del plasma. Estudio de las dislipemias. Lipoproteínas plasmáticas y aterosclerosis coronaria. Ed. MCR, Barcelona, 1988; 1: 71-102.
22. GÓMEZ GERIQUE JA. Estrategia diagnóstica en las dislipemias. En: *Lípidos plasmáticos. Sus implicaciones patológicas*. Ed. Merck 1992; 111-132.
23. FRIEDEWALD WT, LEVY RI, FREDERIKSON DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of the ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
24. ELCARTE R, VILLA I, SADA J, GASCÓ M, OYARZÁBAL M, SOLA A. Estudio de Navarra (PECNA). Hiperlipemias V. ¿Cuál es la mejor definición de hiperlipemia en la edad infanto-juvenil? *An Esp Pediatr* 1993; 38: 317-322.
25. BOULTON TJC, CRAIG IH, HILL G. Screening of cord blood low-lipoprotein cholesterol in the diagnosis of familial hyper-cholesterolemia: a study of 2.000 infants. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 363-366.
26. CARLSON LA, HARDELL LI. Sex differences in serum lipids and lipoproteins at birth. *Eur J Clin Invest* 1977; 7: 133-135.
27. DARMADY JM, FOSBROOKE AS, LLOYD JK. Prospective study of serum cholesterol levels during first year of life. *Br Med J* 1972; 2: 685-688.
28. NOVAK M, HAHU P. Early development of fat metabolism. En: *Obesity in childhood*. Collip PJ editor. Publishing Sciences Group Massachusetts. 1975: 131-148.
29. FOMON S, BARTELS DJ. Concentration of cholesterol in serum in infants in relation to diet. *Am J Dis Child* 1960; 99: 27-30.
30. HUTTUNEN JK, SAARINEN JM, KOSTIAINEN E, SIMES MA. Fat composition of the infant diet does not influence subsequent serum lipid levels in man. *Atherosclerosis* 1983; 46: 87-94.
31. ELCARTE R, VILLA I, SADA J, GASCÓ M, OYARZÁBAL M, SOLA A. Estudio de Navarra (PECNA). Variaciones de los niveles medios de colesterol y triglicéridos de una población infanto-juvenil según edad y sexo. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 159-166.
32. SRINIVASAN S, FRERICHS R, WEBBER L, BERENSON G. Serum lipoprotein profile in children from a biracial community. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1976; 54: 309-318.
33. TAMIR I, HEISS G, GLUECK CJ, CHRISTENSEN B, KWITEROVICH P, RIFKIND BM. Lipid and lipoprotein distributions in white children ages 6-19 years. The lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *J Chronic Dis* 1981; 34: 27-39.
34. LÓPEZ D, PLAZA Z, MUÑOZ MT, MADERO R, OTERO DE BECERRA J, HIDALGO I et al. Estudio de Fuenlabrada: Lípidos y lipoproteínas en niños y adolescentes. *An Esp Pediatr* 1989; 31: 342-349.
35. BERENSON G, SRINIVASAN S, CRESANTA J, FOSTER T, WEBBER L. Dynamic changes of serum lipoproteins in children during adolescence and sexual maturation. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 157-170.
36. Grupo Cooperativo para el Estudio de los factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia y Adolescencia. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio RICARDIN II. *An Esp Pediatr* 1995; 43: 11-17.
37. MUÑIZ J, CASTRO-BIERAS A, JUANE R, LÓPEZ Y, HERVADA J. No existe una evolución negativa del colesterol sérico de la población gallega en la última década (resumen). *Rev Esp Cardiol* 1993; 46(suppl 1): 32.
38. LAUER R, CLARKE W. Use of cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia. The Muscatine study. *JAMA* 1990; 264: 3034-3038.
39. VOORS A, FOSTER T, FRERICHS R, WEBBER L, BERENSON G. Studies of blood pressures in children, ages 5-14 years, in a total biracial community: The Bogalusa heart study. *Circulation* 1973; 54: 319-327.
40. WEBBER L, CRESANTA J, VOORS A, BERENSON G. Tracking of cardiovascular disease risk

- factor variables in school-age children. *J Chronic Dis* 1983; 36: 647-660.
41. FREEDMAN D, CRESANTA J, SRINIVASAN S, WEBBER L, BERENSON G. Longitudinal serum lipoprotein changes in white males during adolescence: The Bogalusa heart study. *Metabolism* 1985; 34: 396-403.
 42. BERENSON G, SRINIVASAN S, HUNTER S, NICKLAS T, FREEDMAN D, SHEAR C. Risk factors in early life as predictors of adult heart disease: The Bogalusa heart study. *Am J Med Scien* 1989; 298: 141-149.
 43. WEBBER L, CRESANTA J, CROFT J, SRINIVASAN S, BERENSON G. Transitions of cardiovascular risk from adolescence to young adulthood. The Bogalusa heart study: II. Alterations in anthropometric blood pressure and serum lipoprotein variables. *J Chronic Dis* 1986; 39: 91-103.
 44. FREEDMAN D, SHEAR C, SRINIVASAN SW, LS, BERENSON G. Tracking of serum lipids and lipoproteins in children over an 8-year period. The Bogalusa heart study. *Prev Med* 1985; 14: 203-216.
 45. CLARKE W, SCHROTT H, LEAVERTON P, CONNOR W, LAUER R. Tracking of blood lipids and blood pressures in school age children: The Muscatine study. *Circulation* 1978; 58: 626-634.
 46. PORKKA K, VIIKARI J, AKERBLOM HK. Tracking of serum HDL-Cholesterol and other lipids in children and adolescents: The cardiovascular risk in young finns study. *Prev Med* 1991; 20: 713-724.
 47. RAITAKARI O, PORKKA K, RÄNÄSEN L, RÖNNEMAA T, VIIKARI J. Clustering and six year cluster-tracking of serum total cholesterol, HDL-cholesterol and diastolic blood pressure in children and young adults. The cardiovascular risk in young finns study. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1085-1093.
 48. SÁNCHEZ BAYLE M, GONZÁLEZ REQUEJO A, ASENSIO J, BAEZA J, VILA S, ARNAIZ P. Serum lipids and apolipoproteins in Spanish children and adolescents: a 5 year follow-up. *Acta Paediatr* 1996; 4: 292-294.
 49. MELLIES L, LASKARZEWSKI P, TRACY T, GLUECK C. Tracking of high- and low- density-lipoprotein cholesterol from childhood to young adulthood in a single large kindred with familial hyper-cholesterolemia. *Metabolism* 1985; 34: 747-753.
 50. WIDHALM K, STROBL W, WESTPHAL G. Age dependency and tracking of serum lipids and lipoproteins in healthy children aged 11 to 14 years. *Atherosclerosis* 1981; 38: 189-196.